

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Philipps-Universität Marburg an der Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco

Über den Einfluß von Coldicin auf das Haarwachstum des Meerschweinchens

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Roland Müller

aus Weigelsdorf Kreis Trautenau (Sudetenland)

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Philipps-Universität Marburg an der Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco

Über den Einfluß von Colchicin auf das Haarwachstum des Meerschweinchens



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Roland Müller

aus Weigelsdorf Kreis Trautenau (Sudetenland)

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 27.6.1967

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. et Dr. med. dent. H. Heuser

Referent: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco

Correferent: Doz. Dr. med. D. Petzold

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einführung in den Problemkreis.....	6
1.1. Anatomie des Haarfollikels und des Haarschaftes.....	6
1.1.1. Haarbalg.....	6
1.1.2. Äußere Wurzelscheide.....	6
1.1.3. Innere Wurzelscheide.....	6
1.1.4. Haar.....	7
1.1.5. Einteilungen am Haarfollikel.....	7
1.2. Dynamik des Haarwachstums.....	8
1.2.1. Die verschiedenen Phasen des Haarzyklus (histologische Haarwurzelveränderungen).. <td>8</td>	8
1.2.2. Wellenförmiges Haarwachstum bei Maus, Ratte und Kaninchen.....	11
1.2.3. Asynchroner Haarwechsel bei Meerschwein- chen und Menschen.....	12
1.2.4. Haarzyklus und mitotische Aktivität (in der Matrix).....	12
1.2.5. Einflüsse auf das Haarwachstum, Ein- flüsse auf die Mitose.....	13
1.2.6. Die Blutgefäßversorgung im Zyklusab- lauf.....	16
1.2.7. Haarwurzelstatus zur Ermittlung der Haarwachstumsvorgänge.....	16
1.3. Reaktionsformen des Haarfollikels auf Noxen, speziell auf Cytostatica.....	17
1.3.1. Vorzeitige Beendigung der Wachstumsphase (Anagen) und Eintritt in die Ruhepause (Telogen).....	18
1.3.2. Übergang aus der normalen Anagenphase in eine dystrophische Anagenphase.....	18
1.3.3. Die akute Matrix-Degeneration.....	20
1.4. Die Wirkung des Colchicins.....	20
1.4.1. Herkunft, Chemie.....	20
1.4.2. Wirkung auf die Zelle.....	22
1.4.3. Anwendung in der Medizin.....	23

	Seite
2. Die Wirkung einer einmaligen sub- letalen Dosis von Colcemid auf das Haarwachstum des Meerschweinchens.....	24
2.1. Material und Methodik.....	25
2.2. Untersuchungsergebnisse am Haarkleid...	29
2.2.1. Das Haarwachstum im epilierten Rücken- bereich.....	29
2.2.2. Durch Colcemid ausgelöste Reaktionen...	30
2.3. Mikroskopische Untersuchungen.....	33
2.3.1. Chronologische Darstellung der durch Colcemid ausgelösten Reaktionen am Haarfollikel.....	33
2.3.2. Haarmatrixdurchmesser.....	43
2.3.3. Keratogene Zone.....	43
2.3.4. Veränderungen im Abstand Haarmatrix- Epidermis.....	46
2.3.5. Epidermisdicke.....	46
2.4. Besprechung der Ergebnisse.....	48
2.4.1. Makroskopische Befunde.....	48
2.4.2. Mikroskopische Befunde.....	50
3. Zusammenfassung.....	56
4. Literaturverzeichnis.....	59
5. Lebenslauf.....	67
6. Erklärung.....	69

ÜBER DEN EINFLUSS VON COLCHICIN AUF DAS HAARWACHSTUM DES MEERSCHWEINCHENS

1. Einführung in den Problembereich

1.1. Anatomie des Haarfollikels und des Haarschaftes:

Das Haar besteht aus dem Haarschaft mit der Haarspitze (über die Haut ragend) und der schräg in der Haut steckenden Haarwurzel, die vom vielschichtigen Haarfollikel umgeben ist. (Pinkus 1927, Horstmann 1957 und 1961, Montagna 1958 und 1962).

1.1.1. Haarbalg: Der Haarbalg ist die letzte, am weitesten nach außen gelegene Schicht des Haarfollikels und dient als Abgrenzung gegen das umgebene Gewebe. Er besteht aus dichtem Bindegewebe. Am Haarbalg unterscheidet man eine äußere und eine innere Schicht. Er ist durchsetzt von zahlreichen Blutgefäßen und Nervengeflechten (Montagna und Ellis 1958). Der Haarbalg setzt sich am unteren Ende des Haarfollikels in die dermale Haarpapille fort, die in die Haarzwiebel eingestülpt ist. Für das Wachstum des Haares scheint die dermale Haarpapille eine Bedeutung zu haben (Crounse und Stengle 1959). Die innerste Schicht des Haarbalges wird von der zellosen hyalinen Membran, der Glashaut, die der äußeren Wurzelscheide dicht anliegt, gebildet.

1.1.2. Äußere Wurzelscheide: Die äußere Wurzelscheide besteht aus mehreren Zellagen, die über der Talgdrüsenmündung in der oberflächlichen Schicht verhornen. Sie bildet den Follikelkanal der das Haar und die innere Wurzelscheide umschließt. Außerdem ist der als dichtzellige Vorwölbung unterhalb der Talgdrüse gelegene Haarwulst, der als Ansatz des M. arrector pili dient (Pinkus 1927, Horstmann 1961), ein Abkömmling der äußeren Wurzelscheide.

1.1.3. Innere Wurzelscheide: Die innere Wurzelscheide folgt auf die äußere Wurzelscheide und liegt unmittelbar

dem Haar an. Gleichzeitig ist sie die innerste Schicht des Haarfollikels. Sie besteht aus drei Gewebsschichten, der Henleschen-, Huxleyschen Schicht und der Epidermicula oder Scheidencuticula. Alle diese Schichten stellen jeweils einzellige, fest miteinander verbundene Rohre dar. Sie verhornen (Pinkus 1927, Horstmann 1957, Montagna 1958). Die Epidermicula der inneren Wurzelscheide besteht aus breiten, schuppenförmigen Zellen, die dachziegelartig angeordnet sind. Die innere Wurzelscheide endet dicht unterhalb des Talgdrüsenausführungsganges. Die Zellen schilfern dort ab und bleiben im oberen Teil des Haarfollikels liegen.

- 1.1.4. Haar: Das Haar zeigt einen dreischichtigen Aufbau: Epidermicula, Rinde und Mark. Die Epidermicula besteht aus zuerst kubischen, später flach und schuppenförmigen, pigmentlosen Zellen, die verhornen. Auch hier findet sich eine dachziegelartige Anordnung, die in die entgegengesetzte Anordnung der Scheidencuticula der inneren Wurzelscheide einhakt, so daß eine festgefügte Verzahnung erfolgt. Den größten Anteil des Haares bildet die Haarrinde, die aus vielen Lagen von langen, spindelförmigen Zellen besteht, die verhornen und stark pigmentiert sind. Die längsgerichteten, ineinander verwobenen Zellen dieser Schicht verleihen dem Haar die große Festigkeit und Elastizität.

Das Haarmark bildet die innerste Schicht, man findet es allerdings nur bei den dickeren Haaren. Es besteht aus breiten, geldrollenartig aufgeschichteten Zellen, die nicht so stark pigmentiert sind wie die Haarrindenzellen.

- 1.1.5. Einteilungen am Haarfollikel: Eine erste Einteilung stammt von Pinkus(1927), der empfiehlt, bedingt durch die Wachstumsveränderungen und -vorgänge, den Follikel in einen oberen formbeständigen Abschnitt, der über dem Wulst beginnt und einen unteren Abschnitt, der am Wachstumsgeschehen der regelmäßig

ablaufenden Haarerneuerung beteiligt ist, einzuteilen. Braun-Falco (1961) unterscheidet ähnlich wie Pinkus eine permanente supraseboglanduläre - und eine temporäre infraseboglanduläre Follikelportion. An dieser Stelle wird z. B. eine durch Endoxan bedingte Matrixdegeneration größerer Intensität (eine katagene Entwicklung) eingeleitet, die aber nicht zum Kolbenhaar führt, sondern zur Expulsion des Haares. Später kommt es dann zu einer infraseboglandulären Epithelstrangbildung, die dem normalerweise unter dem Kolbenhaar gelegenen soliden undifferenzierten Epithelstrang (inklusive dermalen Haarpapille) weitgehend ähnelt. In der Regenerationsphase geht von diesem Epithelstrang das Haarwachstum aus (Braun-Falco 1961). Horstmann (1961) teilt dagegen den Haarfollikel, an Hand der Anhangsgebilde und Struktur differenzen, von unten nach oben wie folgt ein: 1. Haarzwiebel und unterer Teil bis zum Haarwulst, 2. Haarwulst Ansatz des Musculus arrector pili, 3. Abschnitt zwischen Haarwulst und Talgdrüseneinmündung und 4. Gegend oberhalb der Einmündung der Talgdrüse.

1.2. Dynamik des Haarwachstums:

1.2.1. Die verschiedenen Phasen des Haarzyklus (histologische Haarwurzelveränderungen). Das Haarwachstum beim Warmblütler und Menschen läuft zyklisch ab. Nach Dry (1926) unterscheidet man drei Phasen des Haarzyklus:

Das Anagen ist die Phase der aktiven Haarbildung (Wachstumsphase). In ihr kommt es zum Aufleben der mitotischen Aktivität in den undifferenzierten Zellen des Haarkeimes. Es resultiert die Ausbildung des Haarbulbus, der Aufbau der inneren Wurzelscheide, des Haarschaftes und das Wachstum des Haares.

Chase, Rauch und Smith (1951) teilten die Anagenphase nach histologischen Gesichtspunkten in 6 Unterstufen. Diese an der Maus durchgeführten Untersuchungen sind mit Ausnahme der zeitlichen An-

gaben allgemein übertragbar.

Anagen I ist gekennzeichnet durch beginnende Mitoseaktivität der Keimplatte (Malpighische Schicht der ersten Haarentwicklung bzw. des Haarkeimes späterer Wachstumszyklen).

Beim Anagen II wächst der Haarkeim durch Zellteilung seiner äußeren Zellen (äußere Wurzelscheide) in die Tiefe und bildet den Follikelbulbus in dem er die Zellansammlung der dermalen Papille umgibt. Als erstes Differenzierungsprodukt erscheint die innere Wurzelscheide.

Im Anagen III wird der Bulbus voll ausgebildet. Es erweitert sich die Papillenhöhlung in der Mitte und verengt sich an der Basis. Die innere Wurzelscheide schiebt sich langsam durch den Haarkanal in die Höhe. Durch anhaltende Proliferation der äußeren Wurzelscheide kommt es zum Tiefertreten der Follikelbasis. Gleichzeitig kommt es zu einer Dickenzunahme der Epidermis durch Anwachsen der Mitose-Aktivität in der Basalschicht (auf ca. das Dreifache des Telogenwertes), der peripheren Talgdrüsenzellen, des Coriums und der Subcutis (Chase, Montagna, Malone 1953).

Das Anagen IV zeigt einen ausgebildeten Haarschaft mit Mark und Rinde. Die Haarspitze wird noch von der inneren Wurzelscheide umhüllt, wobei sie in Höhe der Talgdrüsenbasis steht. Im supraseboglandulären Follikelanteil und in der Epidermis nimmt die Mitoseaktivität ab, im unteren Anteil (Papillenspitze bis Follikelbasis) zu (Mottram 1954, Bullough und Lawrence 1958). Die Papille ist gefäßreich und sehr groß. Der Bulbus steht tief im subcutanen Fettgewebe. Die Epidermisdicke sinkt langsam auf Telogenwerte ab. Das Corium nimmt an Dicke zu, und zwar infolge von Blutfülle (Chase, Montagna, Malone 1953), Kollagenfaserverdickung und Vermehrung des interfibrillären Gewebes (Braun-Falco und Theisen 1959). Auch das subcutane Fettgewebe nimmt an Dicke zu, wobei Boro-dach und Montagna (1959) einen Verdrängungseffekt

durch die einwachsenden Follikel annehmen, Braun-Falco und Frenz (1960) aber eine echte Vermehrung des Fettgewebes sicherstellen konnten.

Während des Anagen V passiert der Haarschaft den Talgdrüsenausführungsgang, und die Haarspitze gelangt an die Hautoberfläche. Der Bulbus hat seinen größten Durchmesser erreicht. Die Papillenhöhle ist verengt. Der Follikel steht tief im subcutanen Fettgewebe.

Das Anagen VI ist das Stadium der stärksten Haarproliferation infolge besonders intensiver Mitoseaktivität der unteren Bulbushälfte, wobei Bulbusform, Dicke der Epidermis und Subcutis unverändert bleiben.

Die zweite Phase ist das Catagen (kurze Übergangsphase) mit Stillstand des Wachstums und Umwandlung des wachsenden Anagenhaares in das Kolbenhaar (Braun-Falco und Kint 1965). In dieser Übergangsphase kommt es zu einer Rückbildung des infrasebogländulären veränderlichen Abschnittes (Braun-Falco 1961) des Haarfollikels (Montagna und van Scott 1958, Kligman 1959). Die Rückbildung des Follikels während des Catagenstadiums beginnt vom Bulbus her. Die Mitoseaktivität in der Matrix hört ziemlich schnell auf. Die Haarpapille wird immer dünner und gibt schließlich die Papille frei. Das Haar hat sich von der Matrix abgelöst und entwickelt eine kolbige Endigung. Dieser Haarkolben wird aus büstenförmig angeordneten keratinisierten Zellen am unteren Ende der kompakten Rinde gebildet. (F. Pinkus 1927, Chase, Rauch und Smith 1951) und bis in Talgdrüsenbasis heraufgeschoben. Es kommt zum Auflösen der inneren Wurzelscheide durch Zelldegeneration. Bulbus und äußere Wurzelscheide bilden sich bis auf einen schmalen, sich rasch verkürzenden Zellstrang zurück und lagern den Keim der neuen Haargeneration unterhalb des Kolbens ab. Die

dermale Papille steigt im Catagen mit auf (Dry 1926). Nach Butcher (1951) erfolgt ein Zugrundlegehen der alten Papille und eine Neubildung kurz vor einer neuen Anagenphase, während Segall (1918), Braun-Falco und Theisen (1959) Überreste der alten Papille als Ursprung der neuen Papille ansehen.

Die dritte Phase, das Telogen (Ruhephase), ist gekennzeichnet durch das ruhende Kolbenhaar. Es zeigt keine weiteren histologischen Veränderungen. Der Haarkolben steht in Talgdrüsenhöhe und verharret hier längere Zeit. Diese Phase wird mit dem Eintritt des gleichen Follikels in einen neuen Zyklus, mit Proliferation der undifferenzierten Matrixzellen zum Aufbau einer neuen Haarzwiebel unter Ausfall des Kolbenhaares abgeschlossen.

Die Dauer der einzelnen Phasen des Haarzyklus ist abhängig von der Körperregion (Unterschiede in der Haarart, der Haarlänge usw.) und der Spezies.

.2.2. Wellenförmiges Haarwachstum bei Maus, Ratte und Kaninchen. Maus, Ratte und Kaninchen haben ein wellenförmiges Wachstum ihres Haarkleides, Dry (1926), Butcher (1934), Fraser (1951), Borum (1954) d. h. das Haarwachstum setzt an den verschiedenen Körperstellen nicht zur gleichen Zeit ein. Man findet so "Haarinseeln" am Körper, in denen die Haarfollikel in der gleichen Zyklusphase bzw. im Zustand der Synchronisation stehen. Die einzelnen "Haarinseeln" sind untereinander wieder durch größere zeitliche Unterschiede der Entwicklungsstufe der Haarfollikel getrennt. Die Haarzyklen und das wellenförmige Haarwachstum sind weitgehend erforscht (Dry 1926, Butcher 1934, Fraser 1951, Andreasen 1953, Chase 1954, Chase und Eaton 1959).

Bei der Maus beginnt die Wachstumswelle z. B. am Kopf und an der Bauchseite, sie läuft über die Flanken aufwärts zur Rückenmitte hin, wo die Wellen beider Körperseiten in der Medianlinie zusammentreffen. Von hier breitet sich die Haarwachstumswelle nach cranial und nach caudal weiter aus. (Collins 1918,

Chase 1954).

Bei der Ratte (Butcher 1934, Durward 1949) beginnt dagegen der erste Haarzyklus an der Bauchseite 2-3 Tage früher als am Rücken.

- 1.2.3. Asynchroner Haarwechsel bei Meerschweinchen und Menschen. Beim Meerschweinchen hat jedes Haar seinen eigenen Zyklus und ist von seiner Nachbarschaft völlig unabhängig. Es liegen Verhältnisse vor, wie sie beim Menschen zu finden sind. So existiert kein wellenförmiges Haarwachstum wie bei Maus und Ratte. (Weitzel 1965).

Beim Meerschweinchen werden die Haare am 32. Tag der Schwangerschaft, die insgesamt 9 Wochen dauert, angelegt, bleiben 43 Tage in der Anagenphase und erreichen am 90. Tag nach der Geburt einen Anagenwert von 20%. Die Anzahl der Anagenhaare erreicht in den folgenden 6 Monaten niemals mehr den hohen Wert der ersten 5 Tage nach der Geburt. Die Anagenrate schwankt vielmehr nach dem ersten Haarzyklus zwischen 16% und 42% und entspricht dem Haarausatz, der dem physiologischen Haarausfall folgt. (Weitzel 1965).

Änderungen in der Dynamik des Haarwechsels beim Meerschweinchen stehen in Beziehung zum Alter. Man findet sie auch beim Schwangerschaftsverlauf und im Puerperium (Bosse 1965).—Beim Menschen sind im Wachstum befindliche und ruhende Haare vermischt, so daß ein bestimmtes Hautareal sowohl Anagen, als auch Telogenhaare enthält (Rony 1953, Weitzel 1965). Beim Menschen gibt es kein saisonabhängiges und kein wellenförmiges Haarwachstum. Jeder Follikel hat seinen eigenen Zyklus und ist in einer von der Nachbarschaft vollkommen unabhängigen Zyklusphase (Chase 1954, Scott u. a. 1957, Montagna und van Scott 1958). Die Wachstumsrhythmen laufen also asynchron ab.

- 1.2.4. Haarzyklus und mitotische Aktivität (in der Matrix). Jede Zyklusphase zeigt ein typisches Verteilungsmuster der Mitosen (Bullough und Laurence 1958). In den frühen Anagenstadien (I-III) erneuern die mito-

tisch gebildeten Zellen nur den Haarfollikel, während sie vom Anagen IV ab in erster Linie zum Aufbau des Haares und seiner Wurzelscheiden beitragen. Nach Braun-Falco und Zaun (1962), bzw. Braun-Falco (1962) ist dieser zuletzt genannte Vorgang als holokrine Drüsensekretion anzusehen, wobei das "Exkret" die innere Wurzelscheide und das Haar ist.

Montagna (1962) zieht durch den voll entwickelten Bulbus an der Stelle des größten Papillendurchmessers eine Linie, die er wie Auber (1952) "critical level" nennt. Oberhalb dieser Linie soll keine Mitoseaktivität mehr herrschen. Kligman (1959) und Braun-Falco (1962) fanden aber doch noch vereinzelte Mitosen in diesem Bereich. Jedoch gibt es in Höhe der Papillenspitze und darüber keine Mitosen mehr, es liegt hier die Differenzierungszone des Haares und der inneren Wurzelscheide (Bullough und Laurence 1958, Braun-Falco 1962).

Die Tatsache, daß Kopfhaare täglich 0,35 mm wachsen (1 cm im Monat) zeigt die ungewöhnlich hohe mitotische und metabolische Aktivität der haarproduzierenden Haarmatrix. Die Mitose-Aktivität am Capillitium ist so groß, daß sie innerhalb von 23 Stunden zu einem völligen Ersatz der gesamten germinativen Haarmatrix führt, so daß die anagene Haarmatrix somit vergleichsweise der mitotisch aktivste Gewebeverband des menschlichen Organismus ist. Jede Zellteilung dauert nicht länger als 25 Min. (Braun-Falco 1962, 1965).

Bei der Maus befinden sich während einer 4 Stunden Periode 18% aller Matrixzellen eines Haarfollikels in Mitose, so daß alle 22 Stunden eine Zellteilung eintritt, die in 25 Min. abgeschlossen ist (Bullough und Laurence 1958, Ohnacker Hans 1960).

.2.5. Einflüsse auf das Haarwachstum, Einflüsse auf die Mitose. Die wichtigsten Faktoren bei Ausbildung des Haarkleides sind der genetisch festgelegte Behaarungsplan und der Einfluß von Hormonen. Androgene verlängern, wie man von Beobachtungen von Patienten mit

endocrinen Störungen her weiß (Braun-Falco 1965) die Anagenphase von Körperhaaren, Cortison und Oestrogene verzögern den Eintritt von Haarfollikeln aus der Telogen- in die Anagenphase. Auch fördert vielleicht das Thyroxin den Eintritt des Anagens (Braun-Falco 1965).

Doch läßt sich das Haarwachstum auch durch äußere Einwirkungen beeinflussen. Wenn man z.B. ein Kolbenhaar auszupft, beginnt sogleich das entsprechende, "dazugehörige", darunterliegende, neue Haar zu wachsen (Durward und Rudall 1949).

Man kennt auch eine mechanische Beschäftigungshypertrichose, die durch Massage (Flesch 1954) oder z. B. durch einen Gipsverband (Friedrich 1959) angeregt wird.

Auch Licht, besonders UV-Licht und chemische Substanzen, die eine Reizwirkung auf die Haut ausüben, können das Wachstum der Haare stimulieren (Horstmann 1957 und 1961).

Nach parenteralen Gaben von Panthenol und örtlicher Applikation von Nicotinsäuremethylester kam es im Tierversuch zu einem mitosefördernden Effekt auf die Matrixzellen anagener Haarfollikel (Braun-Falco 1965).

Einen großen Einfluß auf das Haarwachstum hat auch die Schwangerschaft. Während der Schwangerschaft kommt es beim Meerschweinchen zu einer Zunahme der wachsenden Haare. 4-5 Wochen vor der Geburt nimmt dann beim mütterlichen Meerschweinchen die Haarproduktion ab, um zum Zeitpunkt der Geburt ein Minimum zu erreichen (Dawson 1930, Strangeways 1933). Dieser Telogenhöchstwert am Ende der Schwangerschaft zur Zeit der Geburt ist vielleicht abhängig von der Placentaoestrogenproduktion? (Bosse und Burzynski 1964). Ein normales Haarwachstum stellt sich 4-5 Wochen nach der Geburt wieder ein (Dawson 1930), bei Strangeways (1933) aber erst nach 11 Wochen.

Auf der anderen Seite gibt es eine große Anzahl von Faktoren und Stoffen, die eine Hemmung durch

Schädigung der Zellteilungsvorgänge des Follikels bewirken. Störungsanfällig ist hauptsächlich die mitotisch aktive Haarmatrix im Anagen, deren sehr aktive Zellen in dieser Phase schädigenden Einflüssen gegenüber außerordentlich leicht zugänglich sind. So hemmen auch alle Substanzen, welche Enzyme des energieliefernden Stoffwechsels inhibieren, drastisch die mitotische Aktivität in den Haarbulbi. Es kommt dann meistens nach Einwirken der Stoffe zum Haarausfall (Alopecie). Dabei spielt die Dosis und die Dauer der Einwirkung des Stoffes eine Rolle. Auch wenn es in Fällen leichter Schädigung des Haarfollikels nicht bis zu einer Alopecie kommt, sind doch Auswirkungen auf den normalen Haarstatus zu sehen.

Zu diesen Faktoren gehören die Röntgen-Strahlen, die die Matrixzellen direkt treffen und in bestimmten Dosen Haarausfall nach sich ziehen (van Scott 1958 u.a.). Bei ruhenden Follikeln können sie aber auch sofort neues Wachstum hervorbringen (Montagna 1962). Auch die Enzym-Inhibitoren wie z. B. Monojodacetat (Braun-Falco und Theisen 1959), Mitose-Inhibitoren und lokalisierte Entzündungen fallen in diese Kategorie.

Andere "Schädlichkeiten" gelangen über den Blutweg an die Matrixzellen der Haare. Das sind hauptsächlich die Cytostatica (Strauss und Kligman 1954, van Scott 1958, Rook 1965). Über die Reaktionsformen des Haarfollikels auf Cytostatica wird weiter unten in einem eigenen Kapitel noch spezieller eingegangen. Dabei sei noch erwähnt, daß sich in diesem Zusammenhang Falkson und Schulz (1960) und Braun-Falco (1961) besonders mit dem Cytostaticum Endoxan; Malkinson und Lynfield (1959), Kuemmerle (1960), Zaun (1964), Rook (1965) u.a. mit Colchicin und Abkömmlingen beschäftigt haben.

Auch Antikoagulantien (Kligman 1961, Rook 1965, Braun-Falco 1965 u.a.) wie z. B. Heparin und Heparinoide, Thallium (Schwartzman und Kirschbaum 1962,

Arnold 1964 u. a.), Pflanzentoxine, A-Hypervitaminosen (Rook 1965 u. a.) haben, nach entsprechender Dosierungsgröße und Einwirkungszeit, Einflüsse auf die Haarwuchsformen.

Nach schweren Krankheiten wie Lues, seröse Meningitis, Erysipel, Grippeenzephalitis, Typhus (Friedrich 1959) oder nach Scharlach, Pneumonie, Grippe, Systemerkrankungen wie Tbc, Leukämie, Unterernährung und Leber-Cirrhose (Kligman 1961), kommt es häufig zu vermehrtem Haarausfall telogener Haare, da die genannten Krankheiten eine vorzeitige Transformation wachsender Haare in Ruahaare bewirken können. Eine genauere Darstellung erfolgt weiter unten. Kligman (1961) beschrieb hierzu auch noch einen vermehrten Kolbenhaarausfall ("telogen effluvium") der besonders postpartal und nach psychischen Stress-Situationen auftritt.

In jedem dieser genannten Fälle kommt es zu einer Störung des Stoffwechsels der mitotisch aktiven Matrixzellen anagener Haarfollikel durch Hemmung von Enzymen oder Enzymsystemen, d. h. zu einer "Dysenzymosis der mitotisch aktiven Haarmatrix" (Braun-Falco 1965). Die mitotisch und metabolisch inaktiven Follikel in der Telogenphase sind gegenüber schädigenden Einflüssen weitgehend unempfindlich.

- 1.2.6. Die Blutgefäßversorgung im Zyklusablauf: Die Veränderungen des Haarfollikels beim zyklischen Haarwachstumsablauf zeigen verschiedene Vaskularisationen (Durward und Rudall 1949, Kligman 1959, Montagna 1962). In der Anagenphase ist der Follikel von einem engmaschigen Netz zahlreicher feiner Gefäße umgeben, das im Telogen stark reduziert ist durch Abbau bzw. Verharren der Gefäße im kollabierten funktionslosen Zustand bis zur folgenden Wachstumsphase (Kligman 1959, Montagna 1962).
- 1.2.7. Haarwurzelstatus zur Ermittlung der Haarwachstumsvorgänge: Die morphologische Beschaffenheit erlaubt es aus epilierten Haar"wurzeln" Rückschlüsse auf die funktionelle Phase des zugehörigen Follikels

zu ziehen. Es stellen sich 4 Haarwurzelformen dar:

Anagen-Haare, die meistens bei der mechanischen Epilation im Bereich des mittleren bis oberen Bulbus abgerissen sind. Die dunkle keratogene Zone d. h. die physiologischerweise parakeratotisch verhornte Zone des Haarschaftes, die sich direkt oberhalb des Haarbulbus befindet, ist gut zu erkennen. Die innere Wurzelscheide stellt sich hellwirkend dar, während die dunkel wirkende äußere Wurzelscheide ganz, teilweise, oder gar nicht vorhanden sein kann.

Catagen-Haare haben ein viel gestaltetes Aussehen. Braun-Falco und Kint (1965) unterscheiden 3 Stufen. Die Catagen I-Haare, die die gleiche Form wie Anagen-Haare haben, jedoch viel dünner sind. Die Haarwurzel ist dünner als der Haarschaft. Eine keratogene Zone ist vorhanden. Bei den Catagen II und III fanden sie Haarwurzeln, die wie typische Kolbenhaare aussahen, jedoch oft noch eine keratogene Zone und Wurzelscheiden besitzen. Beim Meerschweinchen sind diese 3 genannten Stufen nicht sicher differenzierbar, obgleich die Haarwurzeln die gleichen anagen-, catagen-, und telogen-Phasen durchmachen wie Mensch oder Maus (Bosse 1965).

Telogen-Haare erkennt man an dem keulenförmigen keratinisierten Haarkolben, der im frühen Telogen nach außen hin gezahnt, im späten Telogen glatt erscheint. Die keratogene Zone und Wurzelscheiden fehlen. Der Haarkolben ist entweder frei oder von einem epithelialen Sack umgeben.

Dysplastische - und dystrophische Haare sind pathologische anagene Wurzelformen.

3. Reaktionsformen des Haarfollikels auf Noxen, speziell auf Cytostatica:

Bei Beobachtung der infraseboglandulären, zyklusabhängigen Follikelportion bei Haarausfällen durch die verschiedensten Ursachen, findet man eine große Ähnlichkeit im histologischen Bild. Die Veränderungen sind generell zwar krankheitstypisch, von wenigen Ausnahmen abgesehen, aber nicht krankheitsspezifisch

(Braun-Falco 1965). Die Befunde deuten darauf hin, daß die haarbildende Matrix im Anagen gegenüber den verschiedensten Noxen - seien sie chemisch, cytostatisch, hormonell, infektiös oder entzündlich - in relativ gleichförmiger, man kann fast sagen stereotyper Weise reagiert (Braun-Falco 1965).

Man unterscheidet temporäre (= reversible)- und permanente (= irreversible) Alopecien.

Es ist bekannt, daß die cytostatischen Chemotherapeutica nicht nur auf dem Wege einer Stoffwechselbeeinflussung die mitotische Aktivität und damit das Wachstum maligner Tumorzellen hemmen, sondern in großem Umfange als unerwünschte Nebenwirkung auch einen gleichartigen Effekt auf Gewebe mit hoher Mitoserate und hoher Stoffwechselaktivität (Haarbulbus, Knochenmark, Epithel des Gastro-Intestinaltraktes usw.) ausüben. Folgende Reaktionen sind bekannt geworden:

- 1.3.1. Vorzeitige Beendigung der Wachstumsphase (Anagen) und Eintritt in die Ruhepause (Telogen): Wann ein Cytostaticum in einer niedrigen Dosis die Haarfollikel nur geringfügig schädigt, so geht der Haarfollikel vorzeitig, aber regelrecht über die Catagenphase ins Telogen über, wo der Haarfollikel gegenüber Noxen weniger empfindlich ist. Es kommt zu einem vermehrten Zunehmen der Telogen-Haare und natürlich auch zu vermehrtem Ausfall in dieser Phase ("telogenes Effluvium" Kligman 1961 u. a.).
- 1.3.2. Übergang von der normalen Anagenphase in eine dystrophische Anagenphase: Bei längerer und massiverer Einwirkung von Cytostatica zeigt sich zwar ein Bestehenbleiben der Haarfollikel in der Anagenphase, sie unterliegen aber dystrophischen Veränderungen. Die Intensität der Matrix-Dystrophie ist abhängig von der Dauer der Einwirkung und Dosisgröße des Cytostaticums, also der Intensität der Hemmung der Mitose-Aktivität im Haarbulbus. Es resultiert daraus eine catagenartige Verkürzung der dystrophischen infrasebogländulären Follikelportion und Veränderungen

ihrer Synthese-Produkte. Auch die dermale Haar-papille beteiligt sich meistens an den dystro-phischen Vorgängen, wodurch sie relativ groß wirkt. Braun-Falco (1965) unterscheidet 3 Intensitätsgrade der Matrix-Dystrophie.

Matrix-Dystrophie I mit noch normal tief in der Subcutis gelegenen Haarfollikel - Meerschweinchen-haarfollikel stehen nie in der Subcutis (Weitzel 1965) - dessen Haarmatrix aber verdünnt ist und des-sen dermale Haarpapille daher zu groß wirkt (Braun-Falco 1961).

Die Matrix-Dystrophie II zeigt eine catagenar-tig verkürzte infraseboglanduläre Follikelportion bei tief im Corium stehendem Haarbulbus. Deutliche Volumenreduktion der Haarmatrix und seitliche Re-traktion der relativ zu großen Papille. Die Bil-dung von innerer Wurzelscheide und Haar wird stär-ker gehemmt, so daß der Haarschaft dünner wird und unvollständig verhornt. Er bricht an seiner schmal-sten Stelle ab und fällt als dystrophisches Haar aus. Im Haarstatus zeigen solche Haare keine Wurzelschei-den und das zugespitzte proximale Ende bzw. die Größe des Verjüngungswinkels ergeben ein gutes Maß für die Dauer und Intensität der Schädigung der Ma-trixzellen.

Bei der Matrix-Dystrophie III ist die mitotische Aktivität fast völlig erloschen. Auch die Bildung von Haar und innerer Wurzelscheide ist praktisch aufgehoben. Es kommt höchstens zur Produktion eines kurzen parakeratotischen Gebildes. Das Haar ist längst abgebrochen und ausgefallen. Die inneren Wurzelscheiden fehlen. Die infraseboglanduläre Folli-kelportion ist verkürzt und zellig solide, wobei sich die Haarmatrix seitlich weitgehend von der der-malen Haarpapille zurückgezogen hat. Dieses Bild sieht man nach z. B. massiver Cytostatica-Einwir-kung. Meistens kommt es nach Beseitigung der Schä-den zu einem Neuaufbau der haarproduzierenden Ma-trix.

Die Matrix-Dystrophie ist ein reversibler Vorgang. Besteht sie nur kurze Zeit, sieht man die Schädigung später im Haar als Pohl-Pinkussche Marke.

- 1.3.3. Die akute Matrix-Degeneration: Infolge stärkster Schädigung kann es plötzlich zur Nekrose der gesamten Haarmatrix kommen. Am besten bekannt ist diese Reaktionsform bei Anwendung von Enzyminhibitoren, Endoxan und der Alopecia areata. Braun-Falco (1961) nennt diesen Vorgang "Degenerationsphase". Es kommt zu einem "Degenerationsprodukt" aus Melaninschollen, Resten der inneren Wurzelscheide und der keratogenen Zone. Das Haar selbst bricht über der keratogenen Zone ab und fällt aus. Die Zellen der äußeren Wurzelscheide schließen sich und bilden den Haarkanal, der das Degenerationsprodukt in der "Expulsionsphase" (Braun-Falco 1961) nach außen befördert. Unter dem passiv aufsteigenden Degenerationsprodukt kommt es in der catagenartig verkürzten infraseboglandulären Follikelportion zu einem soliden Zellstrang, dessen unterer Pol mit der dermalen Papille in Verbindung bleibt. Dort entsteht nach Aufhören der Noxe wieder ein neuer anagener Haarbulbus.

Es reagieren aber nie alle Haarfollikel in dieser geschilderten Weise.

1.4. Die Wirkung des Colchicins:

- 1.4.1. Herkunft, Chemie: Colchicin ist ein Alkaloid und findet sich in allen Teilen der Pflanze Colchicum autumnale (Herbstzeitlose). Am reichlichsten ist es in den Samen und in der Zwiebel vorhanden.

Der Name Colchicin stammt von der mythischen antiken Landschaft "Kolchis" an der Südostküste des Schwarzen Meeres (Heimat der Medea, Ziel der Argonauten), der heutigen Krim, deren Bewohner in der Bereitung von Giften als besonders erfahren angesehen wurden (Hamperl 1960).

Colchicin wurde schon im 6. Jahrhundert n. Chr. bei Gelenkbeschwerden angewendet. Jahrhunderte spä-

ter soll es Benjamin Franklin bei Gichtanfällen eingeführt haben, bevor es in Europa bekannt wurde. 1820 wurde es von Pelletier und Caventou dargestellt und von Lits beschrieben, Pernice (1883) beobachtete als erster den Effekt von Colchicin auf die Zell-Mitosen in der Schleimhaut des Gastro-Intestinal-Traktes von Hunden.

Colchicin hat die Summenformel $C_{22}H_{25}ON$. Ein weniger toxischer, heute in der Medizin anstatt Colchicin fast nur noch verwendeter Abkömmling ist das Demecolcin (desacetyl - methyl - colchicin) oder Colcemid "Ciba, Basel".
Strukturformel siehe Abb. 1.

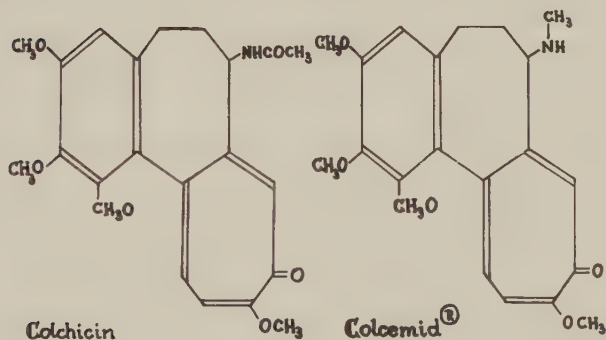


Abb. 1 Strukturformeln von Colchicin li. und Colcemid=Demecolcin re. nach Malkinson und Lynfield 1959.

1.4.2. Wirkung auf die Zelle: Colchicin hat die Eigenschaft, die Mitosen im Stadium der Metaphase durch Hemmung der Zentralspindelbildung zu unterbrechen (Hamperl 1960). Dadurch, daß die Spindelbildung unterdrückt wird, kommt es zu einer starken Verkürzung der Chromosomen. Die Chromosomen können sich zwar spalten, die beiden Tochterchromosomen vermögen aber nicht auseinanderzurücken und bleiben auf einem Haufen liegen. Entweder bilden sie dann einen doppelt so großen Kern, der die doppelte Anzahl von Chromosomen enthält, oder es entstehen viele kleine Kerne (Hamperl 1960).

Es kann aber auch zu Zellteilungsstörungen kommen, die die Cytoplasmateilung betreffen, obwohl der Kern, sei es mitotisch oder amitotisch geteilt ist, tritt dann die Zerschnürung des Zelleibes nicht ein. Bei vielfacher Wiederholung dieses Vorganges entstehen dann vielkernige Riesenzellen (Hamperl 1960). (Dadurch Schnell- und Riesenwuchs; Anwendung in der Pflanzenzüchtung).

Wegen dieser biologischen Wirksamkeit interessierte das Colchicin - ein trizyclisches Alkaloid - zahlreiche Forscher. Die ersten grundlegenden Arbeiten von Windaus (1911-1924) führten zu einer Formel mit einem partiell reduzierten Phenanthrenringsystem. Dewar (1945) sprach die Vermutung aus, daß einer der Außenringe einen Tropolonmethylläther darstellt (Fieser, L. F. und Fieser, M. 1957). Derselbe Baustein liegt auch der heute gültigen, wenn auch nicht voll bestätigten Formel zugrunde. In ihr ist auch der teilweise gesättigte Mittelring (mit dem - NHCCH_3 Rest aus Abb. 1) siebengliedrig.

Die Enolmethylläther-Gruppe (Abb.1) wird durch saure oder alkalische Hydrolyse z. B. in der Zelle leicht abgespalten, wobei dann Colchicin entsteht. Der Tropolonring (Ring mit der Enolmethylläther-Gruppe aus Abb.1) lagert sich leicht in einen aromatischen Ring um.

Colchicin unterliegt der Benzilsäureumlagerung zu Allocolchicin, während sich Colchicin nur in Gegenwart eines Oxydationsmittels umlagert.

Bei der Einwirkung von alkalischem Hydrogenperoxyd entsteht N-Acetylcholchicinol (Fieser, L. F. und Fieser, M. 1957).

3. Anwendung in der Medizin: Heute wird Colchicin bzw. Colcemid in der Inneren Medizin und Pädiatrie in beschränktem Maße angewendet. Colcemid hat eine ähnliche selektive Hemmung der Myelopoese wie das Myleran, wobei die Lymphopoese oft später geschädigt wird. Deswegen ist die Anwendung bei lymphatischer Leukämie kontraindiziert (Kuemmerle, Senn, Renchnick und Gossens 1960). Gleichzeitig besteht ein guter antipyretischer und analgetischer Effekt. Im Kindesalter auftretende Osteo-, Reticulosarkome und die Lymphogranulomatose werden mit recht gutem Erfolg mit Colcemid behandelt (Kuemmerle, Senn, Renchnick und Gossens 1960), in Amerika auch noch Psoriasis, Mycosis fungoides u. a. Auch in der Gicht-Therapie hat das Colchicin immer noch seinen Platz.

Zahlreiche Nebenwirkungen engen eine Colchicin-Therapie stark ein. Dabei ist zu bemerken, daß zwar die Toxizität des Demecolcins (Colcemids) 30-40 mal geringer ist als die des Colchicins, die Nebenwirkungen aber die gleichen bleiben. Der chemotherapeutische Index ist jedoch wesentlich günstiger. (Kuemmerle, Senn, Renchnick und Gossens 1960). Es kommt bei hohen Dosen zu Haarausfall, Hemmung der Spermatogenese und der Ovulation, Druckgefühl in der Magengegend, Nausea und Diarrhöen, wodurch es durch den Flüssigkeitsverlust zu Kreislaufkollaps, Tachykardien und EKG - Veränderungen (ST - Senkung und Abflachung der T-Zacke) kommen kann. (Kuemmerle, Senn, Renchnick und Gossens 1960). Im hämatopoetischen System kann es zu einer starken Leukozytose mit Linksverschiebung, Leukopenie, aplastischen Anämie oder Dysgranulozytose (funktionelle Leukozytenschädigung

bei normaler Zahl), zu Hämaturie und Porphyrinurie kommen. Panzytopenien sind möglich. Warnzeichen vor einer Granulozytenverminderung oder schweren Thrombopenie besonders bei Überempfindlichkeit der Patienten sind Erytheme, Stomatitis herpetiformis und gelegentlich Exantheme. Todesfälle und fast völlige Erblindung nach Genuß des Samens der Herbstzeitlose sind in der Pädiatrie öfters beschrieben worden (Kuemmerle, Senn, Renchnick und Gossens 1960).

Solange eine Dauerbehandlung in niedriger Dosierung oder nur kürzere Zeit durchgeführt werden kann, sind diese Nebenerscheinungen reversibel.

2. Die Wirkung einer einmaligen subletalen Dosis von Colcemid auf das Haarwachstum des Meerschweinchens

Der Haarzyklus beim männlichen Meerschweinchen beträgt ungefähr 16 Wochen. Davon ist die durchschnittliche Wuchszeit 4 (2-7) Wochen lang (Dawson 1930).

Nach Weitzel (1965) werden beim Meerschweinchen die Haare am 32. Tag der Schwangerschaft, die insgesamt 9 Wochen dauert, angelegt, bleiben 43 Tage in der Anagenphase und erreichen am 90. Tag nach der Geburt einen Anagenwert von 20%. Die Anzahl der Anagenhaare erreicht in den folgenden 6 Monaten niemals mehr den hohen Wert der ersten 5 Tage nach der Geburt. Die Anagenrate schwankt vielmehr nach dem ersten Haarzyklus zwischen 16% und 42% und entspricht dem Haarersatz, der dem physiologischen Haarausfall folgt.

Der durch Epilation künstlich induzierte Haarzyklus bei 5 Monate alten Meerschweinchen unterscheidet sich von dem natürlichen Haarzyklus in 3 Punkten: 1) die reine Anagenphase ist um 11 Tage kürzer, 2) das Anagenminimum ist 48 Tage früher erreicht und 3) das Anagenminimum liegt um 10% niedriger (Weitzel 1965).

Bosse und Burzynski (1964) fanden, daß bei ver-

schiedenen Meerschweinchen-Rassen der Kopf, durch höhere Telogenwerte, eine Sonderstellung gegenüber der restlichen Körperbehaarung einnimmt.

- 2.1. Material und Methodik: Der Versuchsreihe dienten 12 reinrassige, männliche Albinomeerschweinchen *Cavia Cobaya* vom Stamm Pirbright; siehe dazu auch Tabelle 1. Das Alter der Tiere betrug 12-14 Wochen.

	1. Versuchs-Tier						2. Versuchs-Tier					
Tierpaar A-A	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	A ₅	A ₆	A ₇	A ₈	A ₉	A ₁₀	A ₁₁	A ₁₂
Tierpaar B-B	B ₁	B ₂	B ₃	B ₄	B ₅	B ₆	B ₇	B ₈	B ₉	B ₁₀	B ₁₁	B ₁₂
Tierpaar C-C	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀	C ₁₁	C ₁₂
Kontroll-Tierpaar K-K	K ₁	K ₂	K ₃	K ₄	K ₅	K ₆	K ₇	K ₈	K ₉	K ₁₀	K ₁₁	K ₁₂
Tierpaar a-a	a ₁	a ₂	a ₃	a ₄	a ₅	a ₆	a ₇	a ₈	a ₉	a ₁₀	a ₁₁	a ₁₂
Tierpaar b-b	b ₁	b ₂	b ₃	b ₄	b ₅	b ₆	b ₇	b ₈	b ₉	b ₁₀	b ₁₁	b ₁₂

Tabelle 1 soll eine Übersicht über die 12 Versuchstiere und die entnommenen Hautstanzen geben. Die Versuchsanordnung besteht aus 6 Parallel-Tier-Paaren, da es möglich war aus dem epilierten Rückenbereich eines einzelnen Tieres mehr als 6 Hautstanzen zu entnehmen, wurden für 12 Hautstanzen 2 Tiere benötigt. - Bei den Tierpaaren A-A, B-B, C-C und K-K wurde alle 2 Tage, bei den Tierpaaren a-a, b-b, alle 6 Stunden ein Hautläppchen nach einmaliger s.c. Colcemid-Injektion entnommen.

Nach einem orientierenden Haarwurzelstatus an verschiedenen Rückenpartien der Meerschweinchen - es wurden jeweils Büschel von 100 Haaren nach der Methode von van Scott (1957) epiliert und mikroskopisch ausgezählt - fanden sich 80% Telogen- und 20% Anagenhaare. Jetzt wurde bei allen Tieren auf dem Rücken ein Feld von 4 cm Breite und 7 cm Länge (vom Nacken bis zu den Hüften des Meerschweinchens) mit dem chirurgischen Nadelhalter vollständig epiliert. Die Branchen des Nadelhalters waren vorher mit Fahr-

rad-Ventilgummi überzogen worden, was einmal eine rasche Epilation ohne Rutschen der Haare beim Zupacken mit dem Nadelhalter und zweitens kaum Hautläsionen im epilierten Bereich zur Folge hatte. Das epilierte Feld wurde mit Solutio Castellani rotviolett markiert. Der gleiche Farbstoff diente auch zur Kennzeichnung der Tiere.

Am 27. Tage nach der Epilation waren die nachgewachsenen Haare im markierten Feld makroskopisch durch nichts mehr von den umgebenden Haaren zu unterscheiden. Der orientierende Haarstatus im epilierten Bereich zeigte 95% Anagen- und 5% Telogenhaare.

Jetzt bekamen alle Tiere - außer 4 Kontrolltiere - die für Meerschweinchen subletale Dosis von 4mg/1kg Colcemid subcutan in die Bauchhaut eingespritzt.*

Nach 2 Tagen wurde von den Tieren A,B,C (siehe Tabelle 1) und dem Kontrolltier K die erste Hautstanze li superior im markierten Feld entnommen. Alle weiteren 2 Tage wurde nun ein Hautläppchen aus dem markierten Feld des Rückens von jedem Meerschweinchen entnommen, wie es die Abb. 2 zeigt.

Nach der sechsten Stanze wurden nun, da von dem epilierten Rückenbereich eines Tieres nur 6 Hautläppchen entnommen werden konnten, die noch nicht benutzten Tiere A,B,C, und K von den Tierpaaren A-A B-B, C-C und K-K (siehe Tabelle 1) zur gleichen Versuchsserie benutzt, von denen auch alle 2 Tage im ganzen 6 Hautstanzen aus dem markierten Rückenbereich entnommen wurden (siehe Tabelle 1). So lagen zuletzt von den Tierpaaren A-A, B-B, C-C und K-K jeweils 12 Hautstanzen vor.

Nach dem gleichen Verfahren wurden den Tierpaaren a-a und b-b, wie Tabelle 1 zeigt, alle 6 Stunden,

*Eichmann, K.: Mündliche Mitteilung (Marburg 1965), bei dessen Versuchsreihen 3 von 5 Meerschweinchen, nach subcutaner Injektion von 4mg/1kg Colcemid in die Bauchhaut, eingingen. Alle höheren Colcemid-Dosen waren bei ihm 100% tödlich.

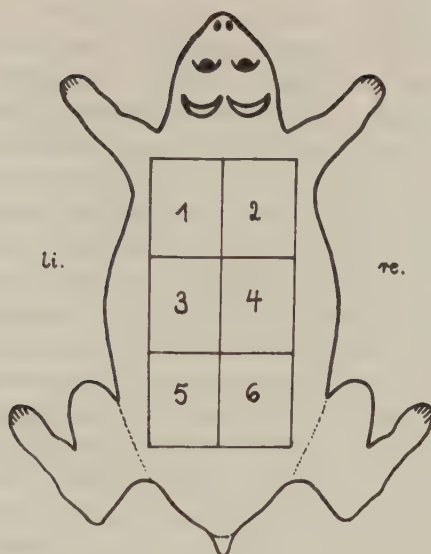


Abb. 2 Die schematische Darstellung der Rückenpartie eines Meerschweinchens zeigt die Reihenfolge der entnommenen Hautstanzen aus dem markierten Feld.

nach subcutaner Injektion von 4mg/1kg Colcemid in die Bauchhaut, jeweils 12 Hautstanzen aus dem markierten Rückenfeld entnommen.

Technik zur Gewinnung der Hautstanzen: Zuerst wurde bei allen Tieren, denen ein Hautläppchen entnommen wurde, eine Äther-Narkose gemacht, wobei die Tiere mit einem getränkten Ätherbausch bis zum Toleranz-Narkose-Stadium in ein geschlossenes Glas gesetzt wurden. Mit einer sterilen Pinzette wurde eine Hautfalte angehoben und mit einer sterilen Schere ein Hautläppchen von ca. 1 1/2 cm Länge und 1 cm Breite entnommen. Die Wunde wurde mit Furacin-ruder bestreut und mit sterilen Klam-

mern verschlossen. Die Wunden heilten stets komplikationslos. Alle Tiere überlebten.

Den so gewonnenen Hautläppchen wurden nun mit der Schere die Haare dicht über der Haut, unter peinlichster Schonung der Epidermis, abgeschnitten. Mit einem roten Kugelschreiber wurde die Haarwachstumsrichtung durch einen Strich gekennzeichnet. Danach wurden die Hautstückchen sofort mit säurefesten Stahlstiften möglichst spannungsfrei auf eine Korkplatte geheftet und zur Fixierung 12 Std. lang in Bouinsche Lösung in der Modifikation nach P. Masson gelegt. Nach Abnahme von der Korkplatte wurden die Hautstanzen rechteckig zugeschnitten. Die Entwässerung erfolgte in steigender Alkoholreihe. Anschließend kamen die Hautstanzen 2x12 Stunden in Zedernholzöl und 1 Min. in Xylol. Die Einbettung erfolgte in Paraffin bei 60° C (4x3 Std.). Von jedem Hautläppchen wurden Schnitte von 5-10 μ Dicke angefertigt, wobei besonders darauf geachtet wurde, daß die Schnittebene senkrecht zur Hautoberfläche und möglichst in der Achse der Haarfollikel verlief. Jeder 5. Schnitt wurde auf einen mit Eiweißglycerin vorbehandelten Objektträger aufgezogen. Die Schnitte wurden mit Xylol entparaffiniert, nach absteigender Alkoholreihe mit saurem Hämalaun nach Mayer (8 Min.) und Erythrosin 1% (30 Sek.) gefärbt und nach aufsteigender Alkoholreihe und abschließendem Xylolbad in Eukit eingeschlossen.

Von jedem Paraffinblock wurden 2 Objektträger mit ca 2x7 Schnitten hergestellt, so daß insgesamt 144 Objektträger mit 1008 Schnitten zur Auswertung vorlagen.

Bei allen Präparaten wurde in 10 Gesichtsfeldern die Epidermisdicke (Abb. 21, 22, 23), in 20 Gesichtsfeldern die Unterkante Haarmatrix - Epidermis (Abb. 18, 20) und der Matrixdurchmesser an der "critical level" (Abb. 16, 17) gemessen und die arithmetischen Mittelwerte für jede Versuchs-

gruppe berechnet. Dazu kommen noch orientierende Messungen von Corium, Subcutis und keratogener Zone (Abb. 18, 19). Insgesamt erfolgten knapp 5 000 Messungen.

Die Untersuchungen wurden mit einem Mikroskop (Leitz) im durchfallenden Licht ausgeführt. Die Messungen erfolgten mittels eines optischen Mikrometers (Leitz), das an Stelle des Okulars in den Tubus eingesetzt wurde. Die Zahlenwerte sind in Skalenteilen (SKT) des Okularmikrometers angegeben. Es entsprechen bei der für die Untersuchungen benutzten Mikroskopvergrößerung 10 Skalenteile (SKT) 0,909 mm, 11SKT $\hat{=}$ 1 mm.

2.2. Untersuchungsergebnisse am Haarkleid

2.2.1. Das Haarwachstum im epilierten Rückenbereich: Kurz nach der Epilation erschien die Haut des epilierten und mit Sol. Castellani rotviolett markierten Feldes glatt, und durch die Manipulation hervorgerufene starke Hyperämie, dunkelrot. Die Tiere hatten sehr bald den Epilations-Schock überwunden und waren munter. Bis zum 3. Tag nach der Epilation war das epilierte Areal reizlos und kahl. Am 4. Tag zeigten sich bei allen Tieren im Epilationsareal unregelmäßig angeordnete, ganz wenig über die Epidermis ragende, vereinzelte Haarspitzen. Am 6. Tage fanden sich einige über dem ganzen epilierten Bereich stehende lange und dünne Haare, die fast auf normale Haarlänge nachgewachsen waren. Wahrscheinlich waren diese Haare bei der Epilation so hoch abgebrochen, daß die dazu gehörenden Haarfollikel kaum geschädigt wurden und sofort weiter wuchsen. Um den 10. Tag nach der Epilation erschienen die Haare in dichten rasenartigen Haarstoppeln, so daß man kaum noch die zartrosa gefärbte Rückenhaut der Meerschweinchen sehen konnte. Am 18. Tage nach dem Auszupfen der Haare war der markierte Bezirk von einem dichten Haargeflecht erfüllt. Die nachgewachsenen Haare waren ungefähr halb so lang wie die nicht

epilierten Haare der Umgebung. Am 27. Tage nach der Epilation waren die Haare im Rückenfeld weder in der Länge noch in der Dichte von den umgebenden nicht epilierten Haaren zu unterscheiden. Nur die rotvioioletten Markierungsstriche ließen die nachgewachsenen Haare erkennen, die jetzt alle in einer Phase waren.

2.2.2. Durch Colcemid ausgelöste Reaktionen: Am 27. Tage nach der Epilation wurde bei allen Tieren, außer den kontrolltieren, die- wie schon oben beschrieben- für Meerschweinchen subletale Dosis von 4mg/1kg Colcemid in die Bauchhaut subcutan eingespritzt.

Schon kurze Zeit nach der Injektion zeigten die Meerschweinchen ein verändertes Verhalten. Sie hockten mit aufgeplustertem gesträubten Haarkleid bewegungsarm und teilnahmslos mit glänzenden gläserigen Augen in ihren Käfigen. Sie fraßen kaum etwas, tranken aber ziemlich viel. Ihre Körpertemperatur war höher als die der nicht mit Colcemid behandelten Kontrolltiere. (Durch vergleichendes Handauflegen festgestellt.) Es wurde auch ein deutlicher Gewichtsverlust bei grobem Wägen mit der Hand bemerkt.

Ungefähr 4 Tage nach der Injektion wurden die Tiere wieder munter, das vorher gesträubte Haarkleid glättete sich und es stellte sich wieder die normale Freßlust ein. Stuhlveränderungen, wie Diarrhöen usw., konnten bei keinem der Tiere beobachtet werden.

Am 16. - 18. Tage nach der Colcemidinjektion traten bei allen Meerschweinchen in der Umgebung der Narben, die nach den Hautstanzen gutverheilt zurückblieben - an den ersten Hautstanzen zuerst - durch Haarausfall kahle Stellen auf, in denen jedoch manchmal noch ganz vereinzelte Haare verstreut standen. Die Abb. 3, 4, und 5 zeigen hierzu die Tiere A und B. (Tierbezeichnung s. Tab. 1). Die nicht gespritzten Kontrolltiere zeigten diese Phänomene nicht.

Die haarfreien Stellen waren, von der Narbenmitte aus gemessen, 2mm - 10mm breit. Die Haut zeigte in diesen Bezirken keine atrophischen Veränderungen.

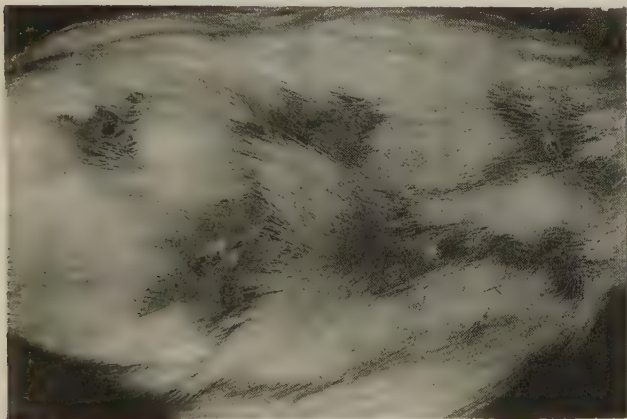


Abb. 3 zeigt die Rückenpartie des Tieres A, 20 Tage nach der Colcemidinjektion. Um die Narben der ersten 6 Hautstanzen sieht man mehr oder weniger ausgeprägte circumscripte Alopecien.

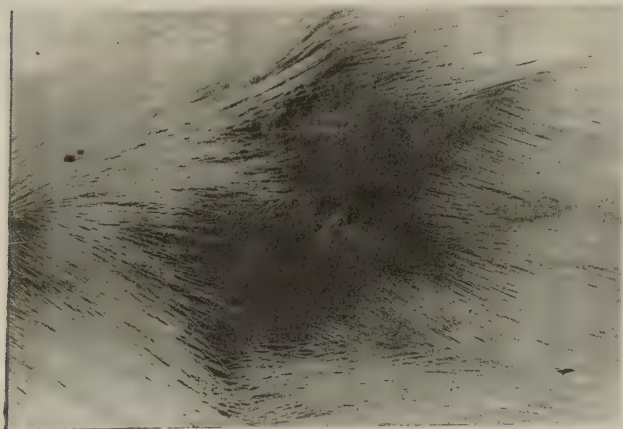


Abb. 4 Eine einzelne umschriebene Narben-Alopeciestelle aus dem Rückenbereich des Tieres A, 20 Tage nach der Colcemidinjektion.

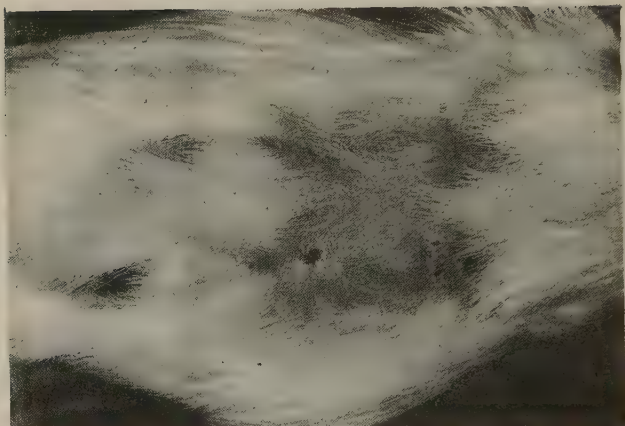


Abb. 5 Circumscripte Alopeciestellen um die verheilten Wunden der Hautstanzen auf dem Rücken des Tieres B, 20 Tage nach der Colcemidinjektion.

Bei einem einzigen Meerschweinchen, dem 2. Versuchstier des Tierpaares B-B (siehe Tabelle 1), kam es 17 Tage nach der Colcemidinjektion zu einer umschriebenen Alopecie an der Bauchseite des Tieres, ohne vorheriger Hautläsion an dieser Stelle, Abb. 6.

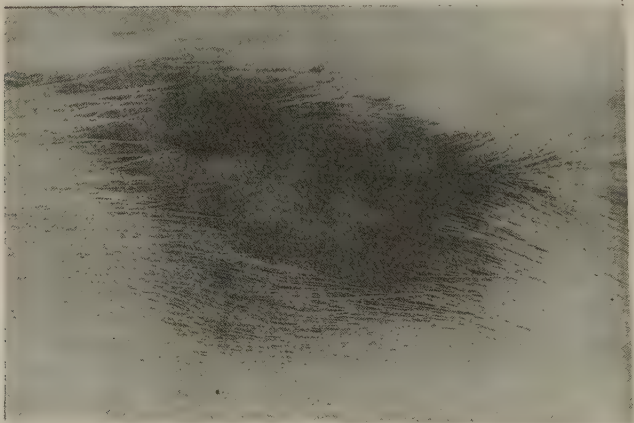


Abb. 6 Alopecia circumscripta an der Bauchseite des 2. Versuchstieres des Tierpaares B-B (s.Tab.1) 20 Tage nach der Colcemidinjektion. Im Zentrum Depigmentierungen u. vollkommene Haarlosigkeit.

Der haarlose Bezirk, der auch noch von wenigen dünnen Haaren durchsetzt wurde, maß 5cm Länge und 3,5cm Breite und war nicht atrophisch verändert. Im Centrum desselben, das vollkommen frei von Haaren war, kam es zu pigmentverschiebungen im Sinne von Depigmentierungen, wie man aus der Abb. 6 gut ansehen kann.

Nach rund 2 Monaten waren die haarlosen Stellen bei allen Meerschweinchen verschwunden. Die Tiere hatten wieder überall am Körper eine gleichmäßige dichte Behaarung.

2.3. Mikroskopische Untersuchung

Ein Zeichen für Zellwachstum im histologischen Präparat sind die Mitosen, die man jedoch nur eindeutig in der Metaphase erkennen kann. Colchicin hält, wie oben beschrieben, bei einer bestimmten Dosierung und Einwirkungsdauer alle Mitosen in der Metaphase fest, ohne daß die Zellteilungsrate beeinflußt wird (Brues 1936).

Leblond und Stevens (1948) nehmen als optimale Einwirkungszeit bei Anwendung von Colchicin zur Mitosehemmung 6 Stunden an, Bullough (1949 d) dagegen nur 4-5 Stunden. Seiner Meinung nach wird nach 5 Stunden Colchicin-Einwirkung jegliche weitere Mitose gehemmt, weil das Eintreten von ruhenden Zellen in die Prophase verhindert wird.

Läßt die Colchicineinwirkung nach, können einige Kerne ihre Teilung fortsetzen, die meisten gehen jedoch zugrunde.

2.3.1. Chronologische Darstellung der durch Colcemid ausgelösten Reaktionen am Haarfollikel

6 Stunden nach der Colcemid-Injektion: Es bietet sich folgendes histologische Bild: Oberste Schicht der 3-4 Zellagen dicken Epidermis ist das Stratum corneum mit einer dichten Lage flacher Schuppen und nicht mehr anfärbbaren Kernen. Danach folgt das Stratum granulosum mit länglichen und flachen Zellen, die manchmal auch 2-schichtig angeordnet

sind. In diesen Zellen findet man massenhaft Keratohyalinkörnchen. Es folgen nun das Stratum spinosum und das Stratum basale, die zum Stratum Malpighi zusammengefaßt werden, mit großen, runden, manchmal etwas ovalen, gut abgrenzbaren Zellen, in denen sich ein großer, dunkelgefärbter Zellkern mit netzartiger, gekörnter Struktur befindet, der von einem etwas helleren Plasmahof umgeben wird. An einigen Stellen kann man in dem Kern auch den Nukleolus ausmachen. In der Malpighischen Schicht sind vereinzelte Mitosen zu sehen.

Im Corium, das den größten Hautanteil bildet, finden sich zwischen den straffen, elastischen Faserbündeln und den mehr wellig, haarlockenartig verlaufenden kollagenen Bindegewebssträngen, die sich zu in gleicher Richtung verlaufenden Netzen vereinigen, neben den Fibrozyten einige Lymphozyten.

Die sehr dünne Subcutis besteht oft nur aus einzelnen eingestreuten Fettzellhäufchen. Manchmal fehlt sie auch ganz.

Auf vielen Präparaten sieht man einen beim Schneiden entstandenen Spalt zwischen Corium und der darunter gelegenen dünnen Muskelschicht.

Im Gegensatz zum Menschen, bei dem wachsende Haarfollikel tief in der Subcutis gelegen sind, stehen diese bei Meerschweinchen tief im Corium, im Stratum reticulare.

Die Haarbulbi befinden sich zu diesem Zeitpunkt im späten Anagen. Die einzelnen Schichten, die das Haar aufbauen, sind gut abgrenzbar. Einige Zellen, besonders an der "critical level", fallen durch ihren unregelmäßig geformten, klumpigen Kern in hellem Plasma auf. Sonst sind keinerlei Zellatypien registrierbar. Es lassen sich ca. 8 Mitosen pro Bulbus auszählen. Die dermale Papille, die vom Haarbulbus zungenartig umschlossen wird, ist schmal und langgestreckt und enthält zahlreiche Bindegewebszellen

mit ovoiden Kernen.

Die Talgdrüsen sind verhältnismäßig klein. Ihre Größe steht nach Segall (1918) im umgekehrten Verhältnis zur Haargröße.

12 Stunden nach der Colcemid-Injektion: Man beobachtet am größten Bulbusdurchmesser etwas weiter auseinanderliegende Zellen als normal. (Abb. 7). Darunter gibt es große runde Zellen mit hellem Plasma und unregelmäßig geformten Kernen. Bei einigen von diesen Zellen sind 3 und mehrere verschieden große Kernelemente in einer Zelle in der Zellperipherie dicht neben der Zellmembran oder seltener im Zentrum auszumachen. An anderen Zellen, z. B. an der dermalen Papille, sieht man keine solcher "Kernanomalien". Es lassen sich zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich 6-8 Mitosen pro Bulbus bestimmen. An Epidermis, Corium und Subcutis sieht man keine pathologische Veränderungen.

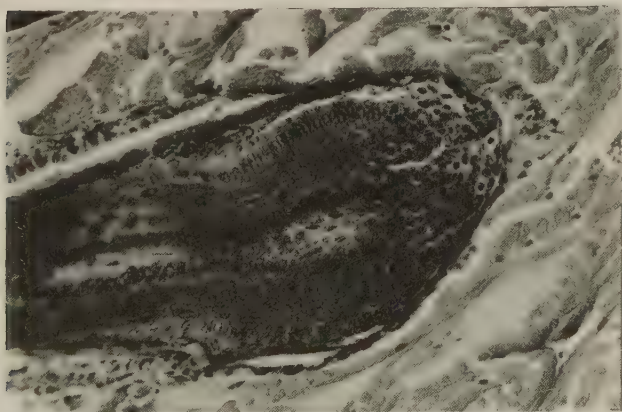


Abb. 7 Bulbus des Tieres a₂ (s. Tabelle 1) 12 Std. nach der Colcemidinjektion. Die Kernatypien sind weniger gut zu erkennen.
Vergr. 16 x 1,6

18 Stunden nach der Colcemid-Injektion: Man hat den Eindruck, als hätte sich der Abstand zwischen den Zellen am oberen Haarbulbus, am Beginn der keratogenen Zone, noch etwas vermehrt. Es kommt durch die Verhornungsstörung zu einem ausgeprägten interzellulären Fasergeflecht, das bei den unbehandelten Tieren nur angedeutet ist. Die Abb. 8 zeigt dieses besonders schön an einem Bulbus, der im Schnitt nicht parallel und zentral getroffen ist, Abb. 9 dagegen die gleiche Stelle am unbehandelten Kontrolltier.

Die keratogenen Zonen, die physiologisch parakeratotisch verhornten Zonen des Haarschaftes direkt oberhalb des Bulbus, erscheinen verlängert. 24 Stunden nach der Colcemid-Injektion: Es zeigt sich das gleiche Bild wie oben. Man findet 8 Mitosen pro Bulbus. Im oberen Corium zeigen sich vermehrt Lymphozyten zwischen den Bindegewebsfaserzügen.

30 Stunden nach der Colcemid-Injektion: Die breiten interzellulären Fasergeflechte durch die Verhornungsstörung im oberen Bulbusgebiet sind nicht mehr so stark ausgeprägt. Die Mitoserate hat sich pro Haarbulbus auf 12-15 erhöht. Man bemerkt gleichzeitig eine Kollagenfaserverdickung, besonders in den tieferen Coriumschichten.

36 Stunden nach der Colcemid-Injektion: Status idem. Keine pathologischen Abweichungen in den Haarfollikeln, Abb. 16.

42 Stunden nach der Colcemid-Injektion: Die meisten Haarbulbi sind im Anagenstadium mit rund 15 Mitosen pro Bulbus. Die keratogene Zone ist verlängert, Abb. 10. Daneben findet sich aber eine Anzahl von Follikeln, die noch tief im Corium stehen, (wie in der Abb. 11 zu sehen ist), und deren mitotische Aktivität fast völlig erloschen ist. Es zeigt sich eine catagenartig verkürzte infraseboglanduläre Follikelportion. Zugleich wird eine deutliche Volumenreduktion der Haarmatrix und seitliche Retraktion der

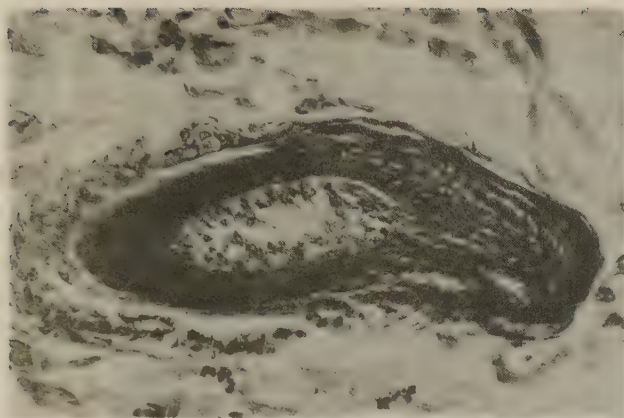


Abb. 8 Nicht parallel und zentral getroffener Bulbus des Tieres a₇ (s. Tab. 1) 18 Std. nach der Colcemidinjektion. Das Bild zeigt deutlich die kräftig angefärbte interzelluläre Substanz an der keratogenen Zone. Vergr. 16 x 1,6

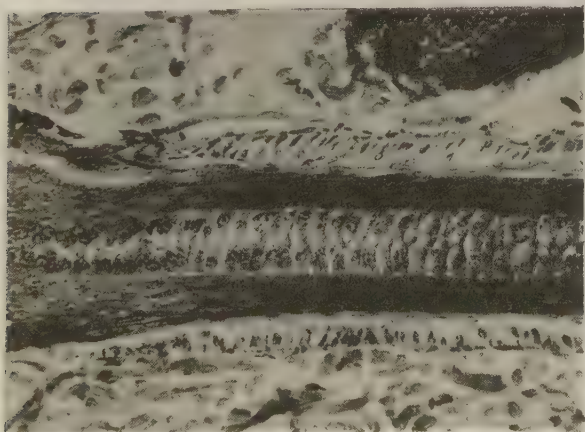


Abb. 9 Obere Bulbushälfte und Beginn der keratogenen Zone am unbehandelten Kontrolltier K. Vergr. 16 x 1,6

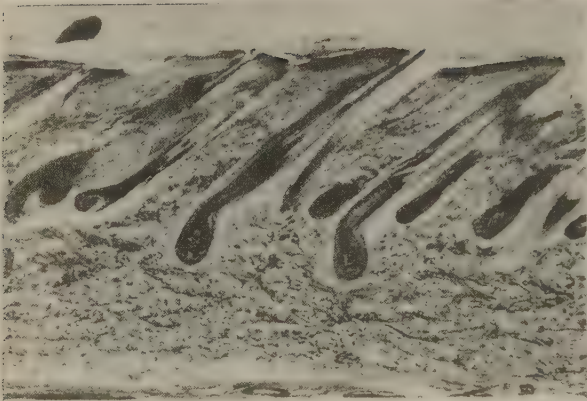


Abb. 10 zeigt die verlängerten keratogenen Zonen mehrerer Haare des Tieres a₇ (siehe Tab.1) 42 Std. nach der Colcemidinjektion. Vergr. 2,5 x 1,6



Abb 11 Matrix-Dystrophie II beim Tier b₇ (siehe Tabelle 1) mit keratinisierten Zellen im Bulbus, catagenartig verkürzter infraseboglandulärer Follikelportion und deutlicher Volumenreduktion der Haarmatrix, 42 Std. nach der Injektion. Keine Mitosen. Deutliche Kollagenfaserverdickung des Coriums. Vergr. 6,3 x 1,25

relativ zu großen Papille sichtbar. Die Bildung der inneren Wurzelscheide und des Haares wird stärker gehemmt. Es handelt sich hierbei um eine Matrix-Dystrophie, nach Braun-Falco (1961, 1965). In diesem Zeitabschnitt fällt die Matrixdystrophie II. Grades am häufigsten auf.

Im angedeuteten Haarkolben, der noch nicht gewandert ist, keratinisieren die Zellen im Bulbus. Es beginnt langsam die Rückbildung von Bulbus und äußerer Wurzelscheide zu Zellsträngen.

48 Stunden nach der Colcemid-Injektion: Es bietet sich das gleiche Bild. Bei den überwiegenden Anagen-Follikeln mit verlängerter keratogener Zone sind 8 Mitosen pro Haarzwiebel zu zählen. Die Kollagenfaserverdickung des Coriums schreitet fort. An diesen Präparaten sieht man erstmals eine geschlossene Subcutis, die 2 Zellagen dick ist. Follikel mit Matrix-Dystrophie sind hier in diesen Präparaten nicht häufig.

54, 60, 66 und 72 Stunden nach der Colcemid-Injektion: Es zeigt sich praktisch das gleiche Bild wie nach 48 Stunden.

4 Tage nach der Colcemidinjektion: Es kommt teilweise zur Bildung von Haarkolben (Matrix-Dystrophie II oder spätes Catagen) mit büstenförmig angeordneten keratinisierten Zellen und langsamen Hochsteigen Abb. 12.

Man findet die Haarbulbi tief im Corium, wobei die infraseboglanduläre Follikelportion catagenartig verkürzt ist. Es ist manchmal in diesen histologischen Schnitten schwer zu entscheiden, ob die Noxe nun eine vorzeitige Transformation der wachsenden Anagenfollikel über Catagen ins Telogen, oder eine vorübergehende Matrix-Dystrophie gesetzt hat. Abb. 12. Da man aber in späteren Präparaten kaum Telogen-Haare sieht, spricht alles für eine Matrix-Dystrophie. In den Präparaten zu diesem Abschnitt befindet sich aber die überwiegende Mehrzahl der

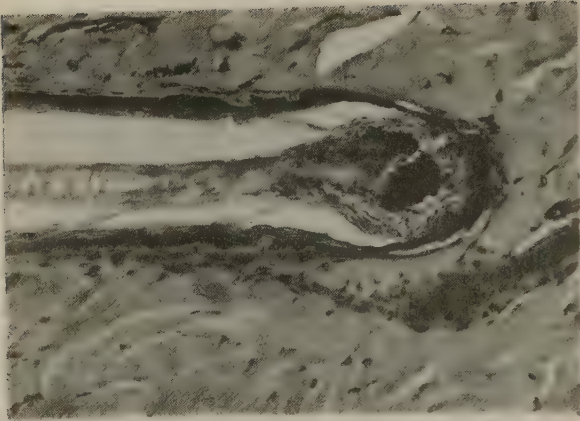


Abb.12 Haar mit Matrix-Dystrophie II, das von einem späten Catagenhaar schwer zu unterscheiden ist. Man sieht gut den entstehenden Haarkolben, der noch nicht weit von seiner ursprünglichen Lage gewandert ist (Tier A). Der zugehörige Zellstrang ist in der Schnittebene nicht getroffen. Vergr. 16 x 1,25. Imponierend ist die starke Kollagenfaserverdickung des Coriums.

Haare im Anagen. Gleichzeitig finden sich im Corium so starke Verdickungen der kollagenfaserbündel und des interfibrillären Gewebes (Abb. 13), daß man bei einem oberflächlichen Blick durchs Mikroskop im ersten Moment glaubt, Muskelgewebe zu sehen. Abb. 14 zeigt das unbehandelte zugehörige Kontrolltier mit der gleichen Vergrößerung.

Neben der Verdickung der bindegewebigen Faserstränge des Coriums kommt es, wie auf Abb. 13 zu sehen ist, zu Lymphozyten-Anhäufungen, die hauptsächlich epidermiswärts zwischen den Fasern eingestreut liegen.

6, 8, 10, 12 und 14 Tage nach der Colcemid-Injektion: Es bietet sich das gleiche Bild. Man sieht fast nur noch Anagen-Haare; bei manchen erscheint die Haarmatrix an bestimmten Abschnitten verdünnt, so daß die dermale Papille zu groß wirkt. Bei vielen Haarfollikeln kommt es auch zu mehr oder weni-



Abb. 13 Tier A₂ (siehe Tabelle 1): Dicke Kollagenfaserbündel, Vermehrung des interfibrillären Gewebes besonders epidermiswärts im Vergleich zu Abb. 14. Vergr. 6,3 x 1,25. Alle Follikel zeigen eine Matrix-Dystrophie. Besonders schön erscheint bei dem Haar rechts die verlängerte keratogene Zone.

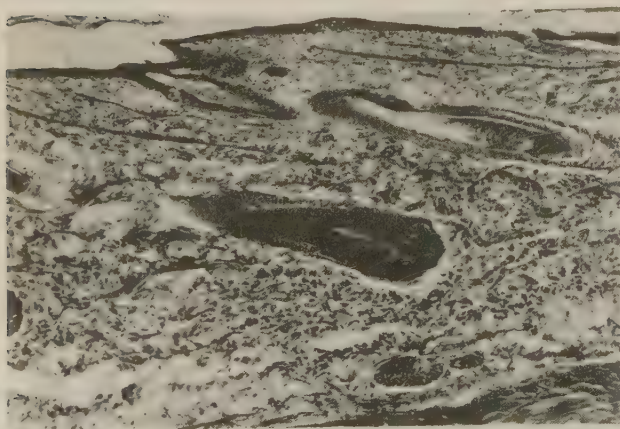


Abb. 14 demonstriert das Corium des Kontrolltieres K₂ (siehe Tabelle 1). Keine Verbreiterung der bindegewebigen Struktur. Vergr. 6,3 x 1,25.

ger starkem Abrücken der Wurzelscheiden von der Haarmatrix bzw. dem Haarschaft. Man beobachtet jetzt auch keine Haarfollikel mehr mit Matrix-Dystrophie. Die keratogene Zone verschmälert sich wieder. Die Talgdrüsen sind mittelgroß. Die starke Verquellung der Kollagenfaserbündel ist gleichbleibend.

16 Tage nach der Colcemid-Injektion: Man kann deutliche Einschnürungen an der Haarrinde und den dazugehörigen Haarscheiden erkennen, die im Bereich der mittleren und oberen keratogenen Zonen stehen. Ober- und unterhalb dieser Einschnürungen sind die innere und äußere Wurzelscheide verschieden stark vom Haar abgerückt. Diese Pohl-Pinkus-Marken, wie auf Abb. 15, entstehen durch eine Matrix-Dystrophie nach nur kurzer Schädigungsdauer. Der jeweils dazugehörige Haarfollikel steht in der wachsenden Anagen-Phase.

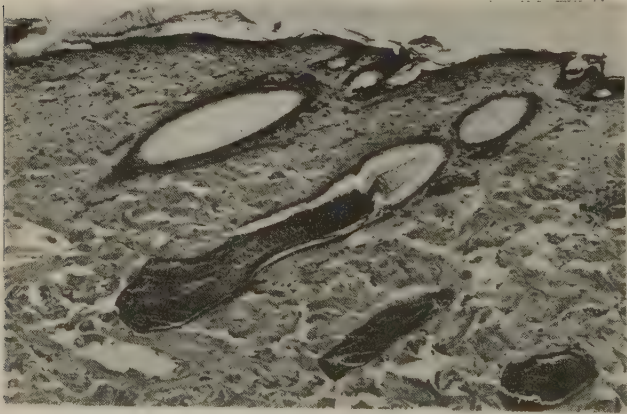


Abb. 15 Pohl-Pinkussche Marke der oberen keratogenen Zone bei Anagenfollikel des Tieres A_0 (siehe Tabelle 1) 16 Tage nach der Colcemidinjektion. Noch deutlich verdickte Kollagenfasern im Corium. Vergr. 16 x 1,6

Die Verdickung der kollagenen Faserbündel und die Vermehrung des interfibrillären Gewebes halten noch weiter an (Abb. 15). Man sieht keine Telogen-Follikel.

18, 20, 22, und 24 Tage nach der Colcemid-Injektion:

Man sieht hochwandernde Pohl-Pinkussche Marken an den Haarrinden. Fast alle Follikel sind noch im Anagen mit ca. 10-12 Mitosen pro Haarbulbus. Die Verstärkung der elastischen und kollagenen Bindegewebsstränge im Corium hält an. Die Talgdrüsen vergrößern sich etwas.

2.3.2. Haarmatrixdurchmesser:

Die breiteste Stelle des Haarbulbus (= s) wurde in allen Hautstanzen, wie in Abb. 16 eingezeichnet, gemessen. Von jeder Hautstanze wurden 20 Messungen ausgeführt und vom errechneten arithmetischen Mittelwert Kurven angefertigt, Abb. 17.

Man sieht auf Abb. 17 anfangs eine Abnahme des Bulbusdurchmessers. Am 4.-6. Tage nach der Injektion haben die Bulbi die kleinsten Durchmesser, die von da an stetig wieder zunehmen und am 12. Tage nach der Injektion wieder den Ausgangswert erreicht haben. Jetzt bleibt der Wert praktisch konstant.

Die gleichen Messungen wurden auch von den Tierpaaren a-a und b-b (siehe Tabelle 1) alle 6 Stunden nach der Colcemid-Injektion gemacht. Dabei war jedoch keine besondere Verhaltensweise der Haarmatrixdurchmesser in den ersten Tagen nach der Colcemidgabe festzustellen.

2.3.3. Keratogene Zone:

Wachsende Anagenhaare sind durch die dunkle keratogene Zone gekennzeichnet, die sich direkt oberhalb des Haarbulbus befindet. Die Länge dieser dunklen keratogenen Zone wurde bei allen Präparaten - soweit es möglich war - systematisch mit dem Okularmikrometer gemessen, und die arithmetischen Mittelwerte wurden in Kurven dargestellt (Abb. 19). Die Meßstrecke (= keratogene Zone) wird durch die

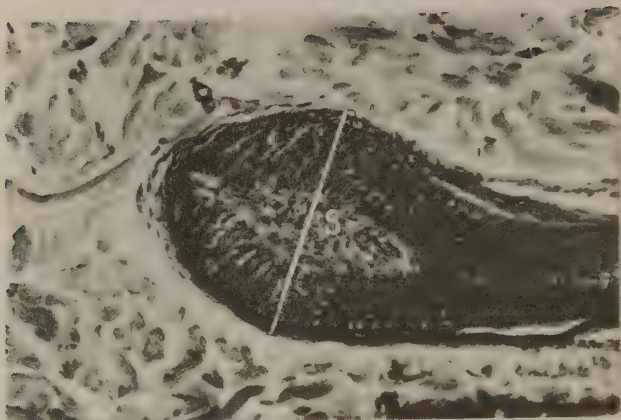


Abb. 16 Haarbulbus mit dermaler Papille des Tieres b₆ (siehe Tabelle 1). Die eingezeichnete Linie zeigt die Meßstrecke s an der "critical level". Vergr. 16 x 1,6

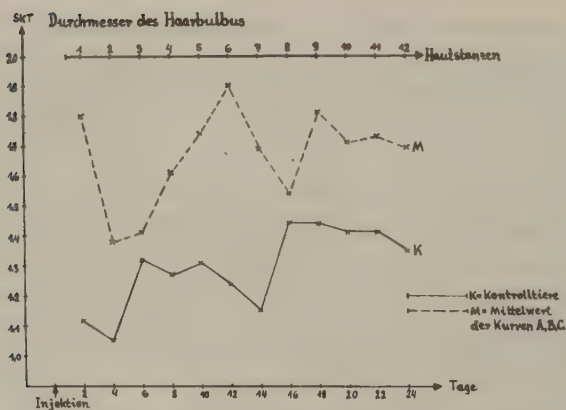


Abb. 17 Durchmesser der Haarbulbi nach der Colcemidininjektion. Zu den Tierbezeichnungen A, B, C und K siehe bitte Tabelle 1. Die Kurve K stellt die Meßwerte des Kontroll-Tierpaares K-K dar, die Kurve M die Mittelwerte aus den Meßwerten der Tierpaare A-A, B-B und C-C. Die Meßstrecken sind in Skalenteilen (SKT) des Okularmikrometers angegeben. Bei der für die Untersuchung benutzten Vergrößerung entsprechen 10 SKT $\hat{=}$ 0,909 mm (11 SKT $\hat{=}$ 1mm).

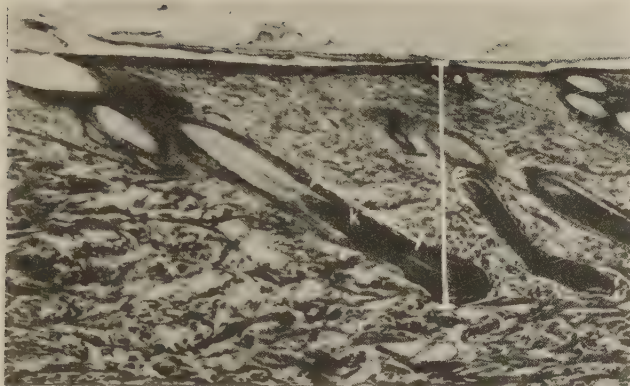


Abb. 18 zeigt die Meßstrecken k = keratogene Zone und e = Entfernung der Unterkante des Haarbulbus zur Epidermis. Vergrößerung 16 x 1,6 (Tier K₁₁).

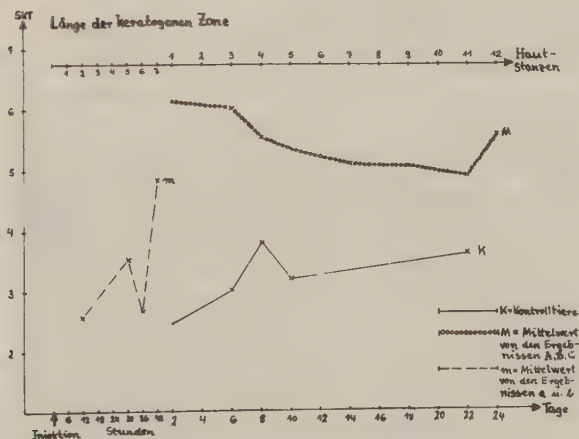


Abb. 19 Länge der keratogenen Zonen nach der Colcemidinjektion. Zu den Tierbenennungen siehe Tab. 1. K = Kurve des Kontroll-Tierpaares K-K, M = Mittelwerte aus den Messungen der Tierpaare A-A, B-B und C-C, m = Mittelwerte aus den Messungen der Tierpaare a-a und b-b. 10 SKT = 0,909 mm. Die Kurven zeigen eine rasche Verbreiterung der keratogenen Zonen, die schon nach 42 Stunden doppelt so lang sind und nach 2 Tagen den größten Wert von fast 3-facher Länge gegenüber den Kontrolltieren K-K überschritten haben, um jetzt wieder langsam abzufallen.

Strecke k auf Abb. 18 veranschaulicht. Die durch diese Messungen so gefundenen Ergebnisse zeigen die Kurven der Abb. 19.

Die keratogene Zone verbreitert sich ziemlich rasch nach der Colcemidinjektion. Schon 42 Stunden später ist sie doppelt so lang wie anfangs, und nach 2 Tagen hat sie den größten Wert mit fast 3-facher Länge gegenüber den Kontrolltieren erreicht. Von jetzt ab kommt es wieder zu einem stetigen Absinken der Werte. Die keratogene Zone ist somit ein gutes Maß für die durch Colcemid bedingte relative Verlangsamung der Verhornung: Je langsamer die Verhornung, desto länger die keratogene Zone.

Bei den Kontrolltieren nimmt die Breite der keratogenen Zone im Laufe der Tage ganz allmählich zu, Abb. 19.

2.3.4. Veränderung im Abstand Haarmatrix - Epidermis:

Als nächstes wurde die Entfernung von der Unterkante des Haarbulbus zur Epidermis - die Strecke e - wie sie auf der Abb. 18 miteingezeichnet ist, bei allen Hautstanzen mit dem Okularmikrometer gemessen. Auch hier wurden von jeder Hautstanze 20 Messungen durchgeführt und von dem errechneten arithmetischen Mittelwert Kurven angefertigt, (Abb. 20). Dabei sieht man vom 8. Tage nach der Injektion an ein allmähliches Größerwerden der Entfernung zwischen der Unterkante des Haarbulbus und der Epidermis bei den behandelten Tieren. Nach 18 Tagen ist diese Entfernung um fast ein Drittel größer als die der unbehandelten Kontrolltiere, Abb. 20.

Bis 3 Tage nach der Injektion sind bei den Versuchstieren a-a und b-b (siehe dazu Tabelle 1), nach 6-stündigen Entnahmen von Hautstanzen keine auffälligen Befunde auszumachen.

2.3.5. Epidermisdicke:

Von allen Präparaten der einzelnen Hautstanzen wurde die Epidermisdicke - Strecke d in Abb. 21 - nach der Colcemidinjektion gemessen, und aus den

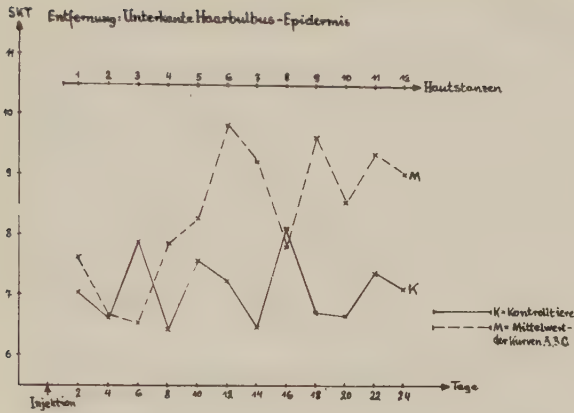


Abb. 20 Entfernung zwischen der Unterseite des Haarbulbus zur Epidermis nach der Colcemidininjektion. Zur Benennung der Versuchstiere A, B, C und K siehe Tabelle 1. K = Kurve des Tierpaares K-K. M = Mittelwerte aus den Meßwerten der Tierpaare A-A, B-B, C-C. 10 SKT = 0,909 mm.



Abb. 21 Epidermis des Tieres b_4 (siehe Tabelle 1). Die eingezeichnete Strecke d gibt die bei den vorgenommenen Messungen berücksichtigte Epidermis ohne Stratum corneum an. Vergr. 16 x 1,6.

arithmetischen Mittelwerten wurden Kurven angefertigt, (Abb. 22, 23).

Die Abb. 22 und 23 demonstrieren die Meßwerte, in Kurven graphisch dargestellt. Bis zum 4. Tag nach der Injektion nimmt die Epidermis an Stärke zu, um auf fast doppelt so großen Werten (durch Retentionsakanthose) wie zu Beginn bzw. denen der Kontrolltiere - außer einigen Schwankungen - zu verharren. Danach nähern sich die Kurven der mit Colcemid behandelten Tiere und der unbehandelten Kontrolltiere langsam wieder, Abb. 22.

Aus der Abb. 23 wird eine langsame Epidermisdickenzunahme schon nach 30 Stunden sichtbar, die dann 36 Stunden nach der Injektion steil auf höhere Werte ansteigt, um auf diesem Niveau - außer einigen Schwankungen - 22 Tage lang zu verharren, Abb. 22.

2.4. Besprechung der Ergebnisse:

Die Resultate dieser Arbeit zeigen, daß die Reaktion am Haarkleid bei Meerschweinchen nach einer einmaligen subletalen Dosis Colcemid makroskopisch fast einheitlich und gleichartig ist, daß aber mikroskopisch individuelle Unterschiede im Verlauf des Haarwachstums vorhanden sind, so daß nicht alle Haarfollikel in der gleichen Art die Noxe beantworten.

2.4.1. Makroskopische Befunde:

Nach der Injektion kam es bei allen behandelten Tieren zu Vergiftungssymptomen, die nach 4 Tagen abgeklungen waren.

Die umschriebenen Alopecien im Warbenbereich der Hautstanzen (abb. 3, 4, 5), die an den zuerst angefertigten Hautläppchen schon 16-18 Tage nach der Injektion auftraten, lassen sich vielleicht durch das stramme Zusammenziehen der Haut im Wundbereich beim Klammern erklären. Der straffende Zug würde dann an der Wunde 0,2 cm - 1,0 cm - soweit die kahlen Hautstellen reichen - vom Narbenzentrum aus herrschen. Allerdings gehört zu diesen circumscrip-

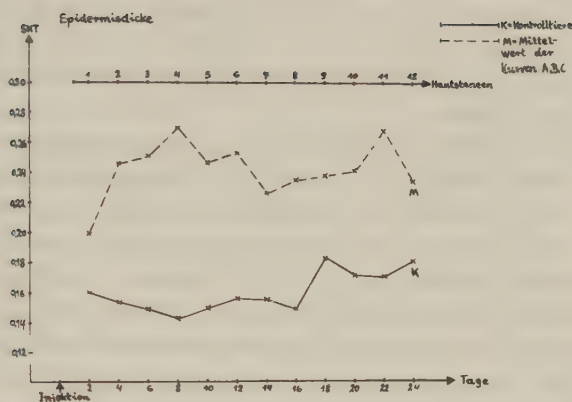


Abb. 22 Epidermisdicken nach der Colcemid-Injektion. (Zur Tierbenennung siehe Tabelle 1). K = Kurve der Kontrolltierpaare K-K. M = Mittelwerte aus den Meßergebnissen der Tierpaare A-A, B-B und C-C. 1o SKT $\approx$ 0,909 mm. Deutliche Verdickung der Epidermis durch Retentionsakanthrose.

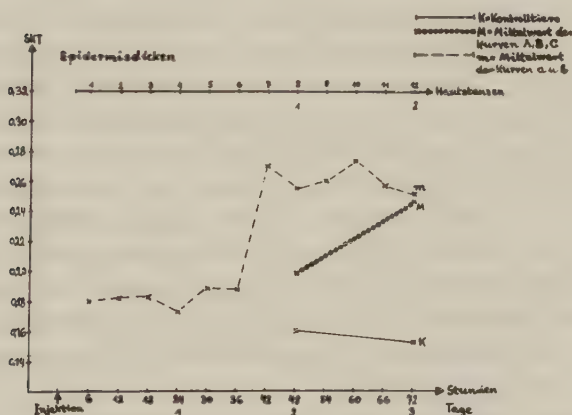


Abb. 23 Epidermisdicke nach der Colcemidinjektion. (Zur Tierbenennung s. Tab. 1). K = Kurve der Tierpaare K-K. M = Mittelwerte der Meßwerte der Tierpaare A-A, B-B, C-C; m = Mittelwerte der Meßwerte der Tierpaare a-a und b-b.

ten Alopecien die toxische Wirkung des Colchicins unbedingt dazu, denn an den Narben der unbehandelten Kontrolltiere kam es zu keinen haarlosen Bezirken. In der Literatur war hierzu nichts auffindbar gewesen.

Die umschriebene Alopecie an der Bauchseite eines der Tiere (Abb. 6) muß wohl so erklärt werden, daß beim Durchstechen mit der Kanüle durch die Haut - trotz der lege artis durchgeführten subcutanen Injektion - Colcemid direkt an die Haarwurzeln im Corium gelangt sein muß und direkte Einflußnahme den Haarausfall bewirkt hat. Allerdings ist der haarfreie Bereich von 3,5 x 5,0 cm für diese Deutung etwas sehr groß.

2.4.2. Mikroskopische Befunde:

Das histologische Bild der Haarfollikel war in den ersten Stunden post injectionem weitgehend einheitlich. Es fanden sich nur normale Anagenfollikel mit durchschnittlich 6-15 Mitosen pro Bulbus. Später traten Kernatypien mit mehreren verschieden geformten Kernen in den Zellen auf, (Abb. 7). Dann kam es zu etwas vergrößertem Abstand zwischen den einzelnen Zellen, der am deutlichsten an der oberen Haarbulbushälfte am Beginn der keratogenen Zone war. An dieser Stelle färbte sich auch die interzelluläre Substanz (Keratin) stärker an, die dann wie ein Fasergeflecht imponierte (Abb. 8, 9). Diese Beobachtung machten auch Strauss und Kligman (1954), die fanden, daß der Haarverlust bei Mäusen, die mit Colchicin behandelt worden waren, zweifellos durch eine Mitoseninhibierung, die sekundär die Keratinsynthese störte, zustande kam.

Die gemessene keratogene Zone verlängerte sich wie die Untersuchungen dieser Arbeit zeigten rasch und hatte 2 Tage nach der Injektion die größte Breite erreicht, um sich dann langsam wieder zu verschmälern, (Abb. 10, 13, 18, 19).

Es kommt also durch Hemmung der Mitose-Aktivität zur Verlangsamung der Haarbildung und damit

zur Verlängerung der keratogenen Zone, wobei offenbar der Verhornungsvorgang zeitlich gleich bleibt.

Es gibt zur Zeit keine Arbeiten bzw. Literaturangaben in denen Autoren die Verbreitung der keratogenen Zone nach Cytostatika durch Messungen systematisch untersucht haben. Allerdings haben Crouse und van Scott (1960) festgestellt, daß nach Gaben von dem Cytostaticum Methotrexate (10 - Methyl - Aminopterin) ein Abnehmen des Haarbulbus (Durchmesser) und der keratogenen Zone erfolgte. Die Beobachtung machten sie nach 6 Tagen, nach konstanten Dosen von Methotrexate, also nicht nach einer nur einmaligen hohen Dosis wie in dieser Arbeit. In dieser Arbeit wurde aber gerade im Gegensatz dazu eine Verlängerung der keratogenen Zone gefunden. Man könnte es so deuten, daß bei hohen Dosen und längerer Einwirkung eines Cytostaticums die Keratinbildung überhaupt sistiert (verkürzte keratogene Zone), während es bei einer kurzen Einwirkung nur zu einer Hemmung der Keratinsynthese kommt. (Verlängerte keratogene Zone).

Ein Teil der wachsenden Haarfollikel reagierte auf die Colcemid-Gabe so, daß in diesen Anagenbulbi die Mitoseaktivität aufhörte und das weitere Wachstum 42 Stunden nach der schädigenden Einwirkung eingestellt wurde, (Abb. 11, 12, 13).

Die einmalige cytostatische Schädigung durch Colcemid führte in diesen Haarfollikeln zu Matrix-Dystrophien II. Grades (Abb. 11, 12, 13), wie sie Braun-Falco 1961 und 1965 auch schon beschrieben hatte. Die hier verabreichte einmalige, obzwar subletale Colcemid-Injektion hatte also nicht ausgereicht, um in der allein störungsanfälligen mitotisch aktiven Haarmatrix im Anagen eine Atrophie der Matrix zu bewirken, wie sie z. B. Malkinson und Lynfield 1959 bei Mäusen und Ratten - allerdings nach Colcemid-Gaben über längere Zeit - gesehen hatten.

Alle Haarfollikel mit Matrix-Dystrophie zeigten bald wieder, nachdem die schädigende Wirkung des Colcemids abgeklungen war, ein erneutes Wachstum. An diesen Follikeln konnte man dann nach ungefähr 16 Tagen nach der Injektion die schädigende Wirkung des Colcemids auf die Haarmatrixzellen an umschriebenen Einschnürungen und Verengungen der Haarrinde, den Pohl-Pinkusschen Marken (Abb. 15), die besonders erst deutlich an den oberen keratogenen Zonen sichtbar wurden, ablesen. Auch Crounse und van Scott (1960) haben zeigen können, daß nach einmaliger Gabe von Methotrexate (10 - Methyl-Aminopterin) nur eine kurzfristige reversible Schädigung der Matrixzellen zustande kommt, die sich in einigen Tagen am Haar als Pohl-Pinkussche HaarMarke zeigt.

Die Pohl-Pinkusschen Marken wuchsen mit dem Haar langsam epidermiswärts.

Interessant war noch, daß die meisten Haarzwiebeln in den histologischen Schnitten ohne sichtbare Reaktion auf die Noxe in der Wachstumsphase (Anagen) blieben.

Die Messungen des Haarmatrixdurchmessers ergaben eine allmähliche Verschmälerung, die 4-6 Tage nach der Colcemid-Gabe am stärksten war (Abb. 16, 17). Danach wurde der Haarbulbus wieder größer und hatte am 12. Tage wieder den Ausgangswert erreicht.

Auch Scott, Reinertson und Steinmuller (1957) fanden nach Cytostatica Gabe - Therapie mit Amethopterin bei Krebskranken - Veränderungen an den wachsenden Anagenfollikeln. Es kam zu Verkleinerungen der Haarbulbusdurchmesser und zur Konstriktion des Haarschaftes knapp distal der keratogenen Zone (8 Tage nach der Amethopterin-Therapie nach Gaben von 4mg/1kg Amethopterin pro die i. v.). Die erwähnten Konstriktionen des Haarschaftes knapp distal der keratogenen Zone konnten in dieser Arbeit nicht gefunden werden. Sie treten wahrscheinlich erst nach längerem Einwirken eines hochdosier-

ten Cytostaticums auf. Malkinson und Lynfield (1959) fanden auch Verkleinerungen bzw. Atrophie der Matrix und Reduktion der Haarschaftdicke.

Crounse und van Scott (1960) beobachteten, wie oben erwähnt, nach konstanter Dosis von Methotrexate u. a. eine Abnahme der Haarbulbusdicke.

Braun-Falco (1961) fand hierzu in seiner Arbeit, daß die Haarbildung und Bildung der inneren Wurzelscheide bei der Endoxan-Therapie deutlich vermindert wird, was sich besonders an der eindrucksvollen Verdünnung der Haardiameter zeigt, die so ein gutes Maß für den Grad der Matrixatrophie bilden. - In der gemessenen Entfernung der Bulbusunterkante zur Epidermis fiel vom 8. Tage an ein allmähliches Größerwerden dieser Entfernung auf, die sich 18 Tage post injectionem um fast ein Drittel verlängert hatte; (Abb. 18, 20). Im Gegensatz zu diesen gefundenen Werten sah Braun-Falco (1961), daß die atrophierten Haarfollikel beim Menschen verkürzt wirkten und mit ihrem unteren Pol an der Cutis-Subcutisgrenze oder bereits im unteren Corium standen, daß also eine Verkürzung der Entfernung der Bulbuskante zur Epidermis resultierte. Die Tatsache, daß hier das Gegenteil gefunden wurde, kann nur mit einem Weiterwachsen und dadurch Tiefertreten der Haarfollikel erklärt werden.

Auch die Epidermis nimmt an Dicke zu, wie die Meßwerte zeigen, (Abb. 21, 22, 23). Am 4. Tage nach der Injektion hat sie fast die doppelte Stärke der Kontrolltiere. Nach 22 Tagen zeigt sie dann wieder Tendenz zum Kleinerwerden. Diese Ergebnisse müssen so gedeutet werden, daß durch die Colcemid-Einwirkung eine Retentionsakanthose in der Epidermis zustande kam, die bei Nachlassen der Colcemid-Wirkung wieder aufhörte. Bei Tieren mit wellenförmigen Haarwachstum wie Maus, Ratte oder Kaninchen kann man im Laufe des Haarzyklus regelmäßig eine Epidermis-

verdickung beobachten (z. B. Chase, Montagna, Malone 1953 u. a.). Bei Tieren mit asynchronem Haarwechsel sind keine Schwankungen in der Dicke der Epidermis im Verlaufe der Haargeneration beschrieben.

In allen Präparaten kam es im Corium zu einer starken Verdickung der kollagenen Faserbündel und zu einer Vermehrung der interstitiellen Grundsubstanz (Abb. 12, 13, 14, 15). Zwischen den Bindegewebsfasern waren Lymphozyten eingestreut. Von den ausgeführten Messungen waren das Corium nur orientierend gemessen worden. Das Corium war durchschnittlich 11 SKT dick und zeigte die ganze Zeit keine Tendenz zur Verbreiterung oder Verschmälerung.

Die Subcutis ließ sich noch schlechter als das Corium messen, da sie - wie schon erwähnt - zeitweise bis auf umschriebene Ansammlungen von Fettzellen ganz fehlte oder nur 2 Zellagen dick war. Zu diesem Komplex - Cutis und Subcutis auf Cyto-staticaeinwirkung - gibt es keine zu vergleichende Angaben in der Literatur.

Es muß noch gesagt werden, daß die Messungen besonders die des Haarbulbus mit geringen Fehlern behaftet sind, da man trotz größter Sorgfalt bei der Anfertigung der Schnitte aus den Hautstückchen, nicht immer gleiche, parallele und zentral geschnittene Haarfollikel zur Verfügung hat bzw. gar nicht weiß, ob sie tatsächlich in der idealen Schnittebene getroffen sind. Durch 20 verschiedene Messungen ist aber versucht worden diese Fehlerquelle durch einen guten Durchschnittswert möglichst klein zu halten.

Ganz geringe Fehler ergeben sich auch bei dem individuellen Ablesen der Skalenteile (SKT) des Okularmikrometers.

Ein manchmal erschwertes Beurteilen bei der Auswertung der histologischen Präparate kam dadurch zustande, daß von manchen Hautstückchen trotz größ-

ter Anstrengung wegen der Härte des Meerschweinchen-Coriums keine Schnitte von 5 μ Dicke gelangen, so daß die Schnitte etwas stärker angefertigt werden mußten.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Einleitende kurze anatomische und physiologische Darstellungen aus der einschlägigen Literatur der entsprechenden Autoren über den Aufbau bzw. die Dynamik des Haarwachstums.

Darauf wurden ausführlicher die Reaktionsformen des Haarfollikels auf Noxen - speziell auf Cytostatica - soweit sie in der Literatur behandelt sind, beschrieben. Das Colchicin erfuhr eine nähere Behandlung.

Die Aufgabe der Arbeit bestand darin, den Einfluß einer einmaligen subletalen Dosis von Colcemid (Colchicinabkömmling) auf anagene (wachsende) Meerschweinchenhaare makroskopisch und mikroskopisch zu untersuchen und darzulegen.

Der Untersuchung dienten mehrere männliche Meerschweinchen-Tierpaare, 12-14 Wochen alt.

Da beim Meerschweinchen jedes Haar seinen eigenen Zyklus unabhängig von den anderen Haaren durchmacht, wurden sämtliche Haare des Rückengebietes aller Versuchstiere mechanisch epiliiert.

27 Tage nach der Epilation, alle Haare befanden sich nun im Rückenbereich im Anagen (Wachstumsphase) und waren auf normale Länge nachgewachsen, wurde allen Versuchstieren - außer den Kontrolltieren - die für Meerschweinchen subletale Dosis von 4mg/1kg Körpergewicht Colcemid s. c. in die Bauchhaut gespritzt.

Jetzt wurde das Haarwachstum 24 Tage lang und länger nach der Injektion makroskopisch und an Hand von regelmäßig entnommenen Hautstanzen aus dem epiliierten Rückenbereich - die die übliche Behandlung zur Umwandlung in histologische Präparate erfordern - mikroskopisch beobachtet und untersucht.

Als Untersuchungsergebnisse fanden sich:

Makroskopisch:

- 1) Intoxikationserscheinungen an allen mit Colcemid behandelten Tieren, die jedoch nach 4

Tagen abgeklungen waren.

- 2) Circumskripte Alopecien in den Narbenbereichen der Rückenhaut, aus denen die Hautläppchen für die histologischen Präparate entnommen worden waren.
- 3) Diese umschriebenen Alopecien treten schon 16-18 Tage nach der Injektion auf, die Entfernung vom Narbenzentrum zur Peripherie der haarlosen Stelle beträgt 0,2 cm - 1,0 cm.
- 4) Bei einem Tier zeigt sich an der Bauchseite ohne Wunde eine umschriebene Alopeciestelle von 3,5 x 5,0 cm.

Mikroskopisch:

- 1) Kernatypien mit mehreren verschiedenen geformten Kernen in den Zellen besonders 12 Stunden nach der Colcemidinjektion.
- 2) Es kommt von 18 Stunden nach der Injektion an zu Verhornungsstörungen, der Abstand der Zellen am oberen Haarbulbus, am Beginn der keratogenen Zone wird größer durch Hemmung der Mitosen.
- 3) Die keratogene Zone verlängert sich rasch, hat 2 Tage nach der Injektion gegenüber den Kontrolltieren die größte Breite (3-fache Länge), um sich von da an wieder zu verschmälern. Sie ist somit ein gutes Maß für die durch Colcemid bedingte relative Verlangsamung der Verhornung: Je langsamer die Verhornung, desto länger die keratogene Zone.
- 4) 42 Stunden bis 4 Tage nach der Colcemid-Gabe findet man einige Follikel mit Matrix-Dystrophie II. Grades, mit völlig erloschener Mitose-Aktivität, deutlicher Volumenreduktion der Haarmatrix, stark gehemmter Bildung der inneren Wurzelscheide und einer catagenartig verkürzten infraseboglandulären Follikelportion. Es kommt stellenweise zur Bildung von Haarkolben mit büstenförmig angeordneten keratinisierten Zellen.

- 5) Die meisten Haare befinden sich im Anagen (Wachstumsphase). Auch die dystrophischen Haarfollikel nehmen vom 6. Tage nach der Injektion an, ihr Wachstum wieder auf.
- 6) Vom 16 Tage an, nach der Colcemid-Gabe, treten die sog. Pohl-Pinkusschen Marken - Einschnürungen an der Haarrinde und den dazugehörigen Haarscheiden - an den ehemals dystrophischen Haaren auf, die im Laufe der Zeit mit dem Haarschaft epidermiswärts wachsen.
- 7) Die Messungen der breitesten Stelle des Haarbulbus ergeben eine Abnahme des Bulbusdurchmessers kurz nach der Injektion. Am 4.-6. Tage post injectionem haben sie die kleinsten Durchmesser. Von da an kommt es wieder zu einer Zunahme wobei am 12. Tage nach der Injektion der Ausgangswert wieder erreicht ist.
- 8) Bei den Messungen der Entfernung Haarmatrix-Epidermis findet sich vom 8. Tage nach der Colcemid-Gabe an eine allmähliche Zunahme dieser Entfernung, die am 18. Tage nach der Injektion um fast ein Drittel größer ist als die der unbehandelten Kontrolltiere.
- 9) Die Messungen der Epidermis zeigen eine Dickenzunahme (durch Retentionsakanthrose). Schon 42 Stunden nach der Injektion ist sie fast um $\frac{2}{3}$ dicker als die der Kontrolltiere. In dieser Verbreiterung verharret sie 22 Tage, um dann wieder kleiner zu werden.
- 10) Auch im Corium sind morphologische Veränderungen zu sehen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- Andreasen, E.: Cyclic changes in the skin of the mouse. Acta path. mikrobiol. scand. 32, 157-164 (1953)
- Arnold, W., J. Herzberg, E. Ludwig u. H. Stunde: Die Dynamik des Haarausfalls bei Thallium-Vergiftung. Arch. klin. exp. Derm. 218, 396-414 (1964)
- Auber, L.: The anatomy of follicles producing woolfibres with special reference to keratinisation. Trans. Roy. Soc. Edinburgh 62, Pt 1, 191-254 (1952)
- Borodach, G.N. u. Montagna, W.: Fat in skin of the mouse during cycles of hair growth (Dep. of Biol. Brown Univ. Providence) J. invest. Derm. 26, 229-232 (1959)
- Borum, K.: Hair Pattern and Hair Succession in the Albino-Mouse. Acta path. mikrobiol. scand. 34, 541-551 (1954)
- Bosse, K.: Growth and replacement of hair in the guinea pig, in: Rock, A.J. and Walton, G.S.: Comparative physiology and pathology of the skin. Blackwell Scientific Publications, 151-159 Oxford 1965
- Bosse, K. u. Burzynski, Z.: Das physiologische Haarwachstum bei verschiedenen Meerschweinchenrassen. Arch. klin. exp. Derm. 218, 158-163 (1964)
- Braun-Falco, O.: Klinik und Pathomechanismus der Endoxan-Alopezie als Beitrag zum Wesen cytotatischer Alopecien. Arch. klin. exp. Derm. 212, 194-215 (1961)
- Braun-Falco, O.: Über die mitotische Aktivität in der Haarmatrix bei der Albinomaus während eines künstlich induzierten

Haarzyklus.

Arch. klin. exp. Derm. 215, 63-78
(1962)

Braun-Falco, O.: Dynamik des normalen u. pathologischen Haarwachstums. Referat zum Dermatologischen Kongreß Freiburg; auszugsweise vorgetragen als Howard Fox Memorial Lecture
New York April 1965

Braun-Falco, O. u. Frenz, O.: Über Veränderungen im Fettgehalt der Rattenhaut während des Haarzyklus.
Arch. klin. u. exp. Derm. 212, 173-179 (1960)

Braun-Falco, O. u. Kint, A.: Zur Dynamik der Katagenphase
Arch. klin. exp. Derm. 223, 1-15 (1965)

Braun-Falco, O. u. Theisen, H.: Experimentelle Untersuchungen über temporären Haarausfall nach intracutaner Injektion von Enzyminhibitoren und die dadurch ausgelösten Veränderungen im Haarfollikel.
Med. Kosmetik 8, 181-185 (1959)

Braun-Falco, O. u. Theisen, H.: Über die Wirkung von Enzyminhibitoren auf das Haarwachstum bei Ratten.
Arch. klin. exp. Derm. 208, 317-324 (1959)

Braun-Falco, O. u. Theisen, H.: Histologische und histochemische Veränderungen bei temporärer Monojodacetat-Alopecie.
Arch. klin. exp. Derm. 208, 539-558 (1959)

Braun-Falco, O. u. Theisen, H.: Über Veränderungen im Hautbindegewebe während des Haarwachstumszyklus bei der Maus.
Arch. klin. exp. Derm. 209, 426-434 (1959)

Braun-Falco, O. u. Zaun, H.: Über die Beteiligung des gesamten Capillitiums bei Alopecie

cia areata.

Hautarzt 13, 342-348 (1962)

Brues, A. M.: The effect of colchicine on regenerating liver.

J. Physiol. (Lond.) 86, 63-64 (1936)

Bullough, W.S.: The action of colchicin in arresting epidermal mitosis.

J. exp. Biol. 26, 287-291 (1949)

Bullough, W.S. u. Laurence, E.B.: The mitotic Activity of the Follicle, in: "The Biologie of Hair Growth", Hrsg. v. Montagna, W. u. Ellis, R.A., Academic Press New York Chapt. 8, 171-187 (1958)

Butcher, E.O.: The hair cycles in the albino rat. Anat. Rec. 61, 5-19 (1934)

Butcher, E.O.: Development of the pilary system and the replacement of hair in mammals. Ann. New York Acad. Sci. 53, 508-516 (1951)

Chase, H.B.: Growth of hair
Physiol. Rev. 34, 113-126 (1954)

Chase, H.B.: Physical factors which influence the growth of hair, in: "The Biologie of Hair Growth", hrsg. v. Montagna, W. u. Ellis, R.A., Academic Press New York Chapt. 17, 435-439 (1958)

Chase, H.B. u. Eaton, G.J.: The growth of hair follicles in waves. Ann. N.Y. Acad. Sci. 83, 365-368 (1959)

Chase, H.B., Rauch, H. u. Smith, V.W.: Critical stages of hair development and pigmentation in the mouse.
Physiol. Zool. 24, 1-8 (1951)

Chase, H.B., Montagna, W. u. Malone, J.D.: Changes in the skin in relation to the hair growth cycle.
Anat. Rec. 116, 75-82 (1953)

Collins, H.H.: Studies of normal moult and of arti-

ficially induced regeneration of pelage in *Peromyscus*.

J. exp. Zool. 27, 73-99 (1918)

Grounse, R.G. u. van Scott, E.J.: Changes in scalp hair roots as a measure of toxicity from cancer chemotherapeutic drugs. J. invest. Derm. 35, 83-90 (1960)

Grounse, R.G. u. Stengle, J.M.: Influence of the dermal papilla on survival of isolated human hair roots in an heterologous host.

J. invest. Derm. 32, 477-479 (1959)

Dawson, H.C.: Hair growth and pregnancy. Science 71, 607 (1939)

Dawson, H.C.: On hair growth: A study of the effect of pregnancy on the activity of the follicle in the guinea pig (*Cavia Cobaya*).

Amer. J. Anat. 53, 89 (1933)

Dry, F.W.: The coat of the mouse (*Mus musculus*). J. Genet. 16, 287-340 (1926)

Durward, A.u. Rudall, K.M.: Studie on hair growth in the rat. J. Anat. (Lond.) 83, 325-335 (1949)

Falkson, G. u. Schulz, E.J.: Endoxan alopecia.

Brit. J. Derm. 72, 298-301 (1960)

Fieser, L. F. u. Fieser, M.: Lehrbuch der organischen Chemie, übersetzt und bearbeitet von Hensel, H.R. Verlag Chemie GmbH Weinheim/Bergstraße, 738-742 (1957)

Flesch, P.: Hair growth, in: Physiology and biochemistry of skin, hrsg. v. St. Rothman Chikago, 601-661 (1954)

Fraser, A.S.: Growth of the mouse coat. J. exp. Zool. 117, 15-29 (1951)

Friedrich, H.C.: Erkrankungen der Haare u. des Haarbodens beim Menschen, in: Dermatologie u. Venerologie, hrsg. von Gottron,

- H.A. u. Schönfeld, W. Stuttgart, II, 2, 799-909 (1959).
- Hamperl, H.: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie u. der pathologischen Anatomie. Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg, 114-116 (1960)
- Horstmann, E.: Die Haut, in: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, hrsg. v. Möllendorf, W. u. Bargmann, W. III 2, 1-276 (1957)
- Horstmann, E.: Anatomie der Haut und ihre Anhangsorgane, in: Dermatologie u. Venerologie, hrsg. v. Gottron, H. A. u. Schönfeld, W. Stuttgart, I 1, 42-103 (1961)
- Kligmann, A.M.: The human hair cycle. J. invest. Derm. 33, 307-316 (1959)
- Kligmann, A.M.: Pathologic dynamics of human hair loss: telogen effluvium. Arch. Derm. 83, 175-198 (1961)
- Kuemmerle, H.P., Senn, A. Renchnick, P. u. Gossens, N.: Klinik u. Therapie der Nebenwirkungen, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 204-205, 394-395, 433, 448, 756, 1104-1105 (1960)
- Leblond, C.P. u. Stevens, C.E.: The constant renewal of the intestinal epithelium in the albino rat. Anat. Rec. 100, 357-377 (1948)
- Malkinson, F.D. u. Lynfield, Y.L.: Colchicin Alopecia. J. invest. Derm. 33, 371-384 (1959)
- Montagna, W.: The Structure and Funktion of Skin. Academic Press New York and London 258-259 (1962)
- Montagna, W. u. van Scott, E.J.: The Anatomie of the hair follicle in: "The Biologie of Hair Growth", hrsg. v. Montagna, W. u. Ellis, R.A., Academic Press New York, (1958)

- Mottram, J.C.: Effect of change of coat on the growth of epidermal warts in mice. Nature (Lond.) 155, 729-730 (1954)
- Ohnacker, Hans: Das Verhalten der mitotischen Aktivität in der Haarmatrix während eines Haarzyklus bei Albinomäusen. Med. Diss. Mainz (1960)
- Pinkus, F.: Der Haarwechsel, Die Histologie des Haarfollikels in Jadassohn, J.: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Springer Verlag Berlin I, 1, 212-217 (1927)
- Rony, H.R., Cohen, D.M.u. Schaffner, B.S.: Pattern of hair growth cycle in the colored rabbit and their modification by experimental means. J. invest. Derm. 21, 213-230 (1953)
- Rook, A.: Some chemical influences on hair growth and pigmentation. Brit. J. Derm. 77, 115-129 (1965)
- Schwartzman, R.M. u. Kirschbaum, J.O.: The cutaneous histopathology of thallium poisoning. J. invest. Derm. 39, 169-173 (1962)
- Scott, E.J. van: Response of hair roots to chemical and physical influence in: Montagna, W. u. Ellis, R.A. "The biology of hair growth" Academic Press New York 441-449 (1958)
- Scott, E.J. van, Reinertson, R.P. u. Steinmüller, R.: The growing hair roots of the human scalps and morphologic changes therein following amethopterin therapie. J. invest. Derm. 29, 197-204 (1957)
- Segall, A.: Über die Entwicklung und den Haarwechsel bei Meerschweinchen. Arch. mikr. Anat. Berlin, 91, 218-291 (1918)
- Strangeways, D.H.: The effect of pregnancy on hair growth and shedding in guinea pigs.

J. Agric. Sc. 23, 375 (1933)

Strauss, R.E. u. Kligman, A.M.: The effect of mitotic poisons on hair growth in mice.

J. invest. Derm. 22, 515-519 (1954)

Weitzel, U.: Biologische u. histologische Untersuchungen über das Haarwachstum bei Meerschweinchen.

Inaug. Diss. Marburg (1965)

Zaun, H.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Pathophysiologie der "gemischten Alopecie"

Arch. klin. exp. Derm. 221, 75-84 (1964)

Herrn Professor Dr. med. O. Braun-Falco, dem Direktor der Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten, möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas, für die Arbeitsmöglichkeiten an der Dermatologischen Universitätsklinik, sowie für seine Anregungen und Ratschläge bei meinen Untersuchungen und die großzügige Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit, danken.

Ganz besonders aber bin ich für das Interesse an meiner Arbeit und für die freundliche Beratung bei der Bearbeitung zu großem Dank verpflichtet.

Ferner danke ich auch recht herzlich Herrn Doz. Dr. med. D. Petzold für seine Zeit und Mühe, die er bei der Anfertigung der mikroskopischen Fotografien für mich aufwendete.

Auch Frau Schneider, die prompt und sorgfältig alle Fotoarbeiten für diese Arbeit herstellte, gilt mein Dank.

L E B E N S L A U F

Am 8. März 1937 wurde ich, Roland, als erstes Kind des Volksschullehrers Artur Müller und seiner Ehefrau Anna, geb. Baudisch, in Weigelsdorf, Kreis Trautenau (Sudetenland) geboren.

Dort ging ich von September 1943 1 Jahr und 5 Monate lang in die Volksschule Weigelsdorf. Nach der Vertreibung aus der alten Heimat 1945, besuchte ich die Volksschule in Ulfen, Kreis Rotenburg/Fulda - nachdem ich 20 Monate keine Gelegenheit zum Schulbesuch gehabt hatte - bis zum 5. Schuljahr.

Ostern 1949 bestand ich die Aufnahmeprüfung in die Sexta des Realgymnasiums Sontra, Kreis Rotenburg/Fulda. Da meine Eltern nach Hergershausen, Kreis Rotenburg/Fulda verzogen, ging ich ab Mitte Obertertia in die Jakob-Grimm-Schule (Gymnasium) in Rotenburg/Fulda. Dort erhielt ich am 20. Februar 1958 das Zeugnis der Reife.

Im Sommersemester 1958 immatrikulierte ich mich als Student der Medizin an der Philipps-Universität Marburg/Lahn, an der ich am 21. April 1959 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand.

Zum Wintersemester 1959/60 schrieb ich mich an der Justus-Liebig-Universität in Gießen ein, wo ich die Ärztliche Vorprüfung erfolgreich ablegte.

Jetzt kehrte ich wieder nach Marburg/Lahn zurück, wo ich das Studium an der Philipps-Universität bis zum Wintersemester 1963/64 fortsetzte.

Am 19. Oktober 1964 bestand ich in Marburg/Lahn die Ärztliche Prüfung.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren
Professoren und Dozenten

in Marburg: Beckmann, Berendes, Bickel, Bock,
Braun-Falco, Bücher, Dimroth, Ehrhardt,
Exner, Förster, Gedigk, Grebe, Gross,
Grüter, Hamm, Hartmann, Hensel, Heuser,
Hildebrandt, Hornung, Huber, Jakob,
Lang, Linneweh, Lübbers, Mahr, von
Manger-König, Martini, Marx, Mattes,
Maurath, du Mesnil de Rochemont, Meyer,
Müller, Niessing, Nieth, Neubauer,
Oehme, Oksche, Petry, Pirson, Prinz,
Salfeld, Schmid, Schölmerich, Schrappe,
Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess,
Stein, Stender, Straub, Streicher, Vogt,
Walcher, Wendt, Würterle,

in Gießen: Rollhäuser, Staudinger, Thauer.

